

Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)

HiperScan GmbH

24. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Kontext dieses Dokuments	7
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	8
Validierungskonzept	9
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	10
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	12
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	13
Fazit	14
Begriffserklärung	15
Zusammenfassung	19
Validierproben	19
Ergebnis der Validierung	19
Validierungsberichte	21
Alfason Basis Cresa®	21
Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme	25
alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%	29
Angelikawurzelöl	33
Anisöl Bio	37
Arganöl	41
Balm Bio Nature	45
Bananen-Aroma	49
Basilikumöl	53
Beifußöl	57
Benzoe Siamöl 20%	61
Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	65
Bergamottöl	69
Bergbohnenkrautöl	73
Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl	77
Campheröl	83
Cardamom (etherisches Öl)	87
Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl	91
Citronellöl	97
Citronenöl /Limettenöl	101
Contramarum-Aroma	105
Dermatop® Basissalbe	109
Dexeryl®	113
Dichloressigsäure	117
Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion	121
Erdbeer-Aroma	125
Ethanol 70% rein / vergällt	129
Excipial® Mandelölsalbe	139
Fenchelöl	143
Fenistil® Gel	147
Fettsalben	151
Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weikstannenöl	159
Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl	165
Himbeer-Aroma	171
Hydrophile Salben	177
Immortelleöl	201
Ingweröl	205
Kamille, blau (etherisches Öl)	209
Kamillenöl, marokkanisch	213
Kamillenöl, röm.	217

Karottensamenöl	221
Kreuzkümmelöl	225
La Roche-Posay Cold Cream Naturel	229
La Roche-Posay Toleriane	233
Lachsöl	237
Latschenkiefernöl	241
Lemongrasöl	245
Liniment-Salben	249
Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair	255
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	259
Lygal® Kopfsalbe N 3%	263
Lygal® Salbengrundlage	267
Majoranöl	271
Mandarinöl, grün	275
Manukaöl	279
Melisse 30 % (etherisches Öl)	283
Melissenöl	287
Myrrhenöl	291
Nelkenöl	295
Neroliöl	299
Neuroderm® Pflegecreme Lipo	303
Nicotin	307
Orangen-Aroma	311
Palmarosaöl Bio	317
Panthenol-Salbe Lichtenstein	321
Parfümöl Vanille	325
Patchouli Öl	329
Pfefferminzöl	333
Ravensara (etherisches Öl)	337
Rosen-Geranie-Öl Bio	341
Rosenholzöl	345
Rosmarin Campheröl	349
Salbe Asche Basis / Neribas®	353
Salbeiöl	359
Salicyl-Vaseline 10%	363
Sandelholzöl	367
Schafgarbenöl	371
Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	375
Siam-Benzoe (Lösung)	383
Solutio Cordes®	387
Spanischhopfenöl	391
Spearmintöl	395
Stomahesive® Adhäsivpaste	399
Teebaumöl	403
Thuja (etherisches Öl)	407
Thymianöl, rot	411
Thymianöl, weiß / Korianderöl	415
Vetiver Bourbon Öl	419
Wacholderbeeröl	423
Wachssalbe (stabilisiert)	427
Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)	433
Wasser und wässrige Lösungen	439
Weißes Vaselineöl	447
Wintergreenöl	451
Ylang-Ylangöl	455
Zedernholzöl	459

Zimtöl (Ceylon)	463
Zirbelkieferöl	467
Zypressenöl	471
Anhang	475
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	475
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	477
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	479
Anforderungen an die Validierung	481
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	482
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe	483
Literatur	485
Index	487

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 Halbfest/Flüssig (sonstige)*.

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

Die Ergebnisse werden für jede Substanz zusammengefasst und in diesem Dokument wiedergegeben. Die Kernaussage dieses Validierungsberichts ist, dass für jeden Datenbankeintrag folgende Kriterien erfüllt sein müssen, damit *Apo-Ident* eine Prüfung auf Identität mittels NIR für die entsprechende Substanz/Substanzgruppe anbietet:

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche durch die *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden.
 - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
 - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
 - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
 - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren (*Typ A*), weitere Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden (*Typ B*), und Spektren aus dem Feld (*Typ C*) dem *IdentModul* zur Bewertung vorgelegt.
 - Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.
 - Dabei werden auch die verschiedenen Substanzklassen auf gegenseitige Ablehnung geprüft, wo dies sachlich gerechtfertigt ist (siehe Abschnitt *Zusammenfassung*).
- In die Validierung mit Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden, müssen Spektren von mindestens einer unabhängigen Probe eingehen, d.h. Spektren aus einer Charge, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Darüberhinaus müssen die Spektren vom *Typ A* und *Typ B* von mindestens drei unterschiedlichen Chargen stammen.

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

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, Euro-OTC, . . . , siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
- b) Überprüfung der Eignung nach *ApBetrO* §§ 6, 11, also Verfügbarkeit eines validen Hersteller-Zertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.
- c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.
- d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich von vornherein ausgeschlossen (Die Spektren gehen trotzdem als unabhängige Spektren vom *Typ B* in die Validierung der Datenbank ein.)
- e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der [Mahalanobis-Abstand](#) zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der [Mahalanobis-Abstand](#) zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.
Die *HiperScan GmbH* kooperiert mit einigen Lieferanten auf folgende Weise: Der Ausgangsstoff-Lieferant zieht in seinem Wareneingang eine ausreichend große Probe, sodass an einem Teil davon die NIR-Spektren aufgenommen werden können. Der Rest der Probe geht in die Analytik für die Marktfreigabe. Aus diesen Prüfungen auf Identität, Gehalt und Reinheit geht das Chargen-Zertifikat des Herstellers hervor, welches folglich auch die korrekte Identität der NIR-Referenzprobe belegt. Die NIR-Spektren sind somit zum Aufbau der Datenbank (*Typ A*) geeignet und können wahlweise auch zur Validierung (*Typ B*) herangezogen werden. Die Proben, auf die dies zutrifft, sind im Validierungsbericht durch eine Fußnote gekennzeichnet.
- f) Ist die Identität der neuen Probe nachgewiesen, wird sie als Referenzprobe deklariert und die Spektren werden für den Aufbau der Datenbank freigegeben.

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die [Mahalanobis-Abstände](#) von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine

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

- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.
- f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:
- Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
 - Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
 - Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist. Die Zweite-Stufe-Modelle sind im Anhang *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe* dokumentiert.
- g) Liegen für alle Substanzklassen *chemometrische Modelle* vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

- a) *Typ A*: Die Referenzspektren = Kalibrierspektren, aus denen die Datenbank aufgebaut wurde. Hierzu gehören auch Spektren von Substanzen, die mit dem *chemometrischen Modell* nicht identifiziert werden sollen, sie wurden aber in die Generierung mit aufgenommen, um die Selektivität zu erhöhen. (Das Modell „lernt“ dadurch, sich von anderen Substanzen abzugrenzen, die ihm eigentlich unbekannt sind.)
- b) *Typ B*: Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind. Proben gelten dann als unabhängig, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben noch als unabhängig, wenn der Probenzug unabhängig erfolgte, d.h. wenn sie aus einem anderen Verkaufsbehälter stammten.)
- c) *Typ C*: Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Spektren gehören sowohl zu Substanzen der zu prüfenden Substanzklasse als auch zu Substanzen aus anderen Klassen.

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

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

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

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

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

Für die Klasse *PhytoComm* wurde mit dem Update 2016-01 eine neue Möglichkeit der Bewertung geschaffen. Da die Risiken deutlich unter denen von chemischen Wirkstoffen liegen, kann der Apotheker nach eigener Risikoabschätzung ein angemessenes Kriterium für die *Spezifität* festlegen. Die Datenbank wird dafür ohne Berücksichtigung der Sicherheitsabstände erstellt, und es ist vorab kein Kriterium für die *Spezifität* festgelegt. Stattdessen wird in der Validierung für jede Substanz

die *Spezifität* für die Prüfung auf Identität mit dieser konkreten Substanz berechnet und mit dem Messergebnis angegeben. Der Apotheker beurteilt dann selbst, ob diese Sicherheit dem Risiko der Substanz angemessen ist.

Es erfolgt zusätzlich die Angabe einer statistischen Prognose für die *Spezifität*, welche nach der *Rule of Three* [10, 11] ermittelt wird. Für diese Prognose nimmt man an, es hätte drei Falsch-Ergebnisse mehr gegeben, und man erhält eine untere Schranke für die *Spezifität*. Besondere Bedeutung kommt diesem Wert zu, wenn für eine Substanz während der Validierung eine *Spezifität* von 100 % erreicht wird. In diesem Fall erlaubt die untere Schranke der *Spezifität* Rückschlüsse auf die Größenordnung der vorliegenden Sicherheit, für welche bei einer unendlichen Anzahl von Validierspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

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

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

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

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mit n_i Anzahl der Spektren dieser Substanz/Substanzgruppe. Diese Wichtung stellt sicher, dass das Gesamtergebnis sich nicht schönen lässt, indem man besonders viele Spektren von leicht trennbaren Substanzen hinzufügt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

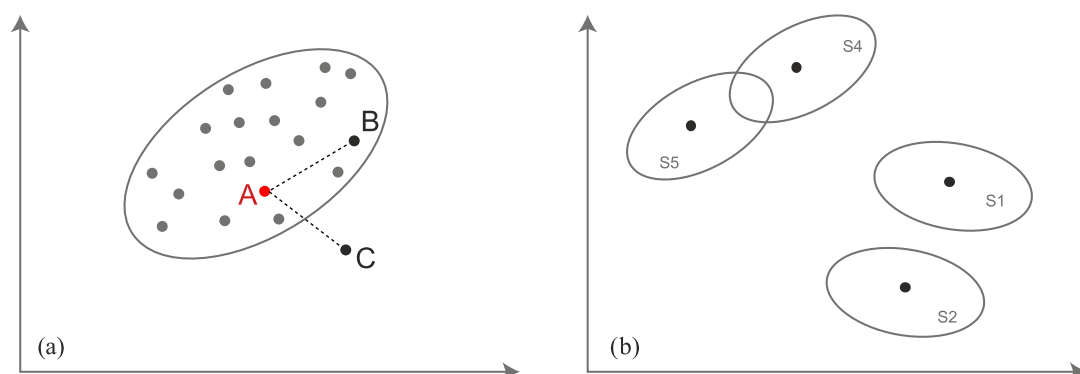


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* wurden insgesamt 49 371 Spektren von 3302 verschiedenen Chargen von insgesamt 208 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	160	493	23 965

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 23 965 Spektren von 493 Chargen von 160 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	204	435	20 381

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 20 381 Spektren von 435 Chargen von 204 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	141	2537	5025

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 5025 Spektren von 2537 Chargen von 141 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	23 965	0	2 348 570
Typ B	0	15 984	1067	1 999 534
Typ C	0	4659	225	492 553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 60 %)	100,000 00 % (> 99,960 40 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 44 %)	92,342 74 % (> 92,310 27 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,987 66 %)	93,166 37 % (> 92,654 19 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfason Basis Cresa[®]**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 30723-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Alfason Basis Cresa[®]

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	12B11/77	30723	54	entfällt
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	13D06/75	31071	40	entfällt
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	15I46/79	32064	60	entfällt
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	16D35/77	32815	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 194 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 771 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Alfason Basis Cresa*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	16D35/77	32840	40
LEO Pharma GmbH	Alfason Basis Cresa [®]	17B27/75	33487	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 39 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	12F23/76	1
A.H.D.	Alfason Basis Cresa [®]	12/05/75	1
AHD	Alfason Basis Cresa [®]	13A18/76	1
Ichtyol/Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	13E08/75	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	13A16/76	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	13E08/75	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	13K15/75	2
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	14C32/78	1
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14c32-78	1
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	13A16/76	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	2
ASTELLAS	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15D11/79	3
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15D11/79	2
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15D1179	1
Noweda-Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	15A01/79	1
Caeo/Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15H06/80	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15J35/76	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15H06/80	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	16A06/76	1
Lamotte/ Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	16A06/76	2
Astellas / Anzag	Alfason Basis Cresa [®]	15J3/79	1
Astellas Pharma/Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15J38/79	1
Astellas Pharma GmbH/ A...	Alfason Basis Cresa [®]	16D35/77	1
Caelo	Alfason Basis Cresa [®]	17EB/75	1
devesa/Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	17F08/76	2
LEO Pharma / Alliance H...	Alfason Basis Cresa [®]	17F20/76	1
Leo/ Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	17F46/76	2
Leo Pharma/Gehe	Alfason Basis Cresa [®]	18A29/75	1

- 4986 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2469 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	194	0	23 771
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	39	0	4986

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,9072 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7697 %)	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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30723	30723	0,00	20,28
31071	31071	0,00	18,60
32815	32815	0,00	17,30
32064	32064	0,00	23,54

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Ki...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30970-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Allergika Nachtk...	1504021	31725	60	entfällt
Allergika	Allergika Nachtk...	1511051	31871	60	entfällt
Allergika	Allergika Nachtk...	1609043	33486	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1705043	33639	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant[®] Kindercreme*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 23 645 Spektren aus insgesamt 484 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant[®] Kindercreme*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 20 221 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 5012 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2484 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	23 645
Typ B	0	160	0	20 221
Typ C	0	13	0	5012

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7733 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30970	30970	0,00	17,63
31062	31062	0,00	21,60
33639	33639	0,00	18,30
31725	31725	0,00	19,40
31871	31871	0,00	17,57
33486	33486	0,00	17,81

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31464-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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-Bisabolol (Racemat) mind. 85%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	alpha-Bisabolol ...	13360114	31464	60	entfällt
Caelo	alpha-Bisabolol ...	13360114	31465	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- 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	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	16271902	32782	40
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	17065801	33417	40
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	180585	34227	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- 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	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18058504	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	14322713	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18058506	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18306002	1

- 5021 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2488 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	4	0	5021

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7854 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31464	31464	0,00	51,82
31465	31465	0,00	51,65

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Angelikawurzelöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 30535-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Angelikawurzelöl	33019-109871BAG90451	30964	40	entfällt
Taoasis	Angelikawurzelöl	4053-116078	31682	60	entfällt
Taoasis	Angelikawurzelöl	2829199-122587	31780	60	entfällt
Taoasis	Angelikawurzelöl	3029209-123992	32068	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 745 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Angelikawurzelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Angelikawurzelöl	3029209-125059	32477	40
Taoasis	Angelikawurzelöl	1839219-127663	33644	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 8 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.
- 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	Angelikawurzelöl	11352704	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	33019-110236BAG904	1
Caelo	Angelikawurzelöl	11352706	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	4053-117762	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	3629209-126289	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	32229229-1384	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	129271	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	1049239-3525	1

- 5017 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2484 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	6	2	5017

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7767 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31682	31682	0,00	27,80
31780	31780	0,00	33,60
32068	32068	0,00	28,25
30964	30964	0,00	32,42

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Anisöl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30670-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Anisöl Bio; Anisi stellati aetheroleum; Oleum Anisi stellati; Sternanisöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Anisöl Bio	2241027-120475	31681	60	entfällt
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125379	32794	40	entfällt
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125379	32935	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Anisöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Anisöl Bio	B080009-99431BAG90451	30670	40
Taoasis	Anisöl Bio	42803-290	33622	40
Taoasis	Anisöl Bio	42803-290	33875	40
Taoasis	Anisöl Bio	42803-3438	34288	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 29 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Anisöl Bio	26735-108555	1
Taoasis	Anisöl Bio	26735-110455	1
Taoasis	Anisöl Bio	26735-111137	2
Caelo	Anisöl Bio	12322503	1
Taoasis	Anisöl Bio	26735-113054	1
Apotheker S Bauer&Comp	Anisöl Bio		1
Taoasis/Sanacorp	Anisöl Bio	26735-111137	2
Taoasis/Sanacorp	Anisöl Bio	26735-112250	1
Caelo	Anisöl Bio	12322507	1
Caelo	Anisöl Bio	13056105	1
Taoasis	Anisöl Bio	130910-113040	1
Schubert	Anisöl Bio	1236E0-1518	1
Taoasis	Anisöl Bio	26569-115911	2
Taoasis	Anisöl Bio	2241027-120196	1
Taoasis/Noweda	Anisöl Bio	1465-121083h08	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-121627	1
Caelo	Anisöl Bio	15148901	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-123225	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125379	2
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125315	1
Taoasis	Anisöl Bio	42803-127333	1
Taoasis	Anisöl Bio	42803-1177	1
Taoasis	Anisöl Bio	42803-772	1
Taoasis	Anisöl Bio	42803-290	1
Taoasis	Anisöl Bio	2336-5388	1

- 4996 Spektren von 448 *Apo-Ident*-Kunden aus 2468 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	133	27	20 181
Typ C	0	26	3	4996

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9452 %)	83,1250 % (> 81,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7703 %)	89,6552 % (> 79,3103 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31681	31681	0,00	43,43
32794	32794	0,00	45,46
32935	32935	0,00	48,59

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Arganöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	32168-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Arganöl; Oleum Arganiae

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Arganöl	161443	32168	60	-*
Caelo	Arganöl	16035101	32571	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Arganöl*.
- 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	Arganöl	16035101	32306	40
Caelo	Arganöl	162759	32679	40
Caelo	Arganöl	190980	34461	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9606 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32168	32168	0,00	17,37
32571	32571	0,00	14,09

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

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Balm Bio Nature
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31645-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Balm Bio Nature; Basis Balm

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Balm Bio Nature* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Balm Bio Nature	150422-5106	31645	60	entfällt
Taoasis	Balm Bio Nature	150422-5106	31724	60	entfällt
Taoasis	Balm Bio Nature	151210-5337	32994	40	entfällt
Taoasis	Balm Bio Nature	180515-8060	34115	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Balm Bio Nature*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Balm Bio Nature	160401-6083	32786	40
Taoasis	Balm Bio Nature	170403-7087	33436	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Balm Bio Nature	151210-5337	12

- 5013 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	12	0	5013

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7737 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31645	31645	0,00	16,39
31724	31724	0,00	20,46
32994	32994	0,00	10,92
34115	34115	0,00	20,24

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bananen-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 31105-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bananen-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bananen-Aroma	12302509	31105	40	1404166
Caelo	Bananen-Aroma	14353702	31606	60	entfällt
Caelo	Bananen-Aroma	171890	33687	40	20170707*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Bananen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	33496	40
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	33608	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bananen-Aroma	12302509	1
Caelo	Bananen-Aroma	14353707	1
Caelo	Bananen-Aroma	14353709	1
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	1
Caelo	Bananen-Aroma	16089304	2
Caelo	Bananen-Aroma	17189001	1

- 5018 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2486 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	7	0	5018

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7779 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31105	31105	0,00	168,13
31606	31606	0,00	167,36
33687	33687	0,00	166,02

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Basilikumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30751-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Basilikumöl; Ocimum basilicum oleum; Oleum ocimum basilicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Basilikumöl	561-119057	31755	60	entfällt
Taoasis	Basilikumöl	1500312-128851	33725	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Basilikumöl	21022-108746BAG90451	30751	40
Taoasis	Basilikumöl	1500312-126393	32972	40
Taoasis	Basilikumöl	1500312-126393	32973	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Basilikumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Basilikumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9606 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31755	31755	0,00	138,82
33725	33725	0,00	164,49

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Beifußöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30842-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beifußöl; Oleum artemisia vulgaris

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ASAV Apotheke...	Beifußöl	10116310555	31637	60	entfällt
ASAV Apotheke...	Beifußöl	10409310558	34209	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Beifußöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Beifußöl	7.9363	30842	40
ASAV Apotheken-Service	Beifußöl	10815310556	32770	40
Apotheker Bauer & Cie	Beifußöl	10815310556	33013	40
ASAV Apotheken-Service	Beifußöl	10815310556	33600	40
ASAV Apotheken-Service	Beifußöl	10815310556	33851	40

- 20 181 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*.
- 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	Beifußöl	79363	1

- 5024 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Beifußöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Beifußöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	23 865
Typ B	0	53	147	20 181
Typ C	0	0	1	5024

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9606 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	26,5000 % (> 25,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8380 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31637	31637	0,00	70,60
34209	34209	0,00	86,06

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoe Siamöl 20%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 30456-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoe Siamöl 20%; Oleum styrax tonkinensis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	12990-114892	31256	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	51939-123084	31843	60	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	63287-126233	32974	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	2161-1395	33855	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	32105-119788BAG90451	33944	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 745 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Benzoe Siamöl 20%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	63287-126233	33028	40
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	2010-836	33724	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5009 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2477 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	67	13	20 301
Typ C	0	15	1	5009

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	83,7500 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7723 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31843	31843	0,00	92,42
32974	32974	0,00	97,63
33944	33944	0,00	102,10
33855	33855	0,00	99,92
31256	31256	0,00	92,72

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bepanthen® Wund- und Heilsalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31048-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bepanthen® Wund- und Heilsalbe

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bayer	Bepanthen® Wund-...	GP00LB9	31048	40	entfällt
Bayer	Bepanthen® Wund-...	GP012SS	31758	60	entfällt
Bayer	Bepanthen® Wund-...	GP01CTH	33613	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bayer	Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	GP018T5	32720	40
Bayer	Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	GP019ZF	32948	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bayer	Bepanthen [®] Wund- und Heilsalbe	GP01AUE	1
Bombastus	Bepanthen [®] Wund- und Heilsalbe	GP01-DR9	1

- 5023 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bepanthen[®] Wund- und Heilsalbe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bepanthen[®] Wund- und Heilsalbe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	2	0	5023

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8030 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31048	31048	0,00	32,81
31758	31758	0,00	35,67
33613	33613	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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bergamottöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30307-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Bergamotte; Oleum bergamottae; Oleum citrus bergamia

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Bergamottöl	290998	31641	60	entfällt
Bombastus	Bergamottöl	290998	31760	60	entfällt
Taoasis	Bergamottöl	3221028-121642	31784	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Bergamottöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Bergamottöl	1968-128263	33437	40
Primavera	Bergamottöl	00189A27	34387	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 17 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Bergamottöl	264008	1
Kaders	Bergamottöl	130564	1
Taoasis	Bergamottöl	32338-109135	1
Caelo	Bergamottöl	12020702	1
Taoasis	Bergamottöl	B130301-110610	1
Noweda	Bergamottöl	271858	1
Taoasis	Bergamottöl	96243	1
Taoasis	Bergamottöl	33110-110701	1
Caelo	Bergamottöl	13141501	2
Taoasis	Bergamottöl	32579-111866	1
Taoasis	Bergamottöl	33697-112408	1
Bombastus	Bergamottöl	280260	1
Taoasis	Bergamottöl	d01be14m-121110bag90	1
Bombastus	Bergamottöl	53731-125890	1
Taoasis	Bergamottöl	73340-506	1
Taoasis	Bergamottöl	77879-3984	1

- 5008 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2476 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	13	4	5008

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7720 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31760	31760	0,00	32,70
31784	31784	0,00	30,36
31641	31641	0,00	34,63

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bergbohnenkrautöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33820-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bergbohnenkrautöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Bergbohnenkrautöl	498	33820	40	entfällt
Taoasis	Bergbohnenkrautöl	1569-129318	33821	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Bergbohnenkrautöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Bergbohnenkrautöl	1742-3729	34281	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bergbohnenkrautöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	23 885
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33820	33820	0,00	27,16
33821	33821	0,00	24,88

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30966-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl; Cajeput (etherisches Öl); Eucalypti aetheroleum; Eucalyptusöl; Kajeputöl; Niaouliöl; Niauliöl; Oleum Cajeputi artificiale; Oleum eucalypti; Oleum melaleuka viridiflora; Oleum niaouli; Oleum rosmarini; Rosmarini aetheroleum; Rosmarinöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Eucalyptusöl	527885-109705A	30966	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Cajeput (etheris. ...)	130829-112094BAG90451	31136	40	entfällt
Caelo	Niaouliöl	13099606	31420	60	AR-14-FG-012561-01
Taoasis	Niaouliöl	34167-116962	31548	60	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	3231031-117639	31551	60	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	1921019-120666	31691	60	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	7271001-121014	31694	60	entfällt
Taoasis	Cajeput (etheris. ...)	1662-124326	32173	40	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	40428-124242	32174	40	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	043127A-125381	32903	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	1862-126630	32933	40	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	32970	40	entfällt
Taoasis	Cajeput (etheris. ...)	1724-127033	33657	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	2150-2819	34104	40	entfällt
Primavera	Eucalyptusöl	00178A27	34374	40	entfällt
Primavera	Niaouliöl	00410K26	34380	40	entfällt
Primavera	Cajeput (etheris. ...)	00012A27	34401	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 780 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.
- 23 185 Spektren aus insgesamt 473 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Rosmarinöl	1614-125089	32802	40
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	32971	40
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127033	33022	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127033	33023	40
Taoasis	Eucalyptusöl	41192-129138	33621	40
Primavera	Eucalyptusöl	00650K25	33808	40
Primavera	Eucalyptusöl	00256A26	33955	40
Taoasis	Niaouliöl	1500450-1985	34040	40
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2216-2921	34114	40
Primavera	Eucalyptusöl	00710C26	34172	40

- 19981 Spektren aus insgesamt 426 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 124 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PVL	Cajeput (etherisches Öl)	150712	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	24077-106468	1
Aurica	Cajeput (etherisches Öl)	11024710	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	L201323018-113057	1
Taoasis/Sanacorp	Cajeput (etherisches Öl)	L201323018-113057	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	130829-113045	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	131010-115487	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	131010-117241	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	661027-117257	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	131010-117257	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	6781012-119058	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	661027-118368	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1301-121889	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1301-32758	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1518-122691	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1662-124870	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-125910	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-126425	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127010	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127654	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127033	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-129091	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1989-955	3
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1989-1032	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1518-122790	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1989-956	1
Bombastus	Cajeput (etherisches Öl)	18001011	1
TAOASIS GmbH D-32758 De...	Cajeput (etherisches Öl)	1989-2818	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2490-5372	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2490-4102	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2490-6100	1
Caelo	Eucalyptusöl	11324112	1
Taoasis	Eucalyptusöl	33364-110871	1
Caelo	Eucalyptusöl	13106407LOT	1
Taoasis	Eucalyptusöl	130205-111868	1
Taoasis	Eucalyptusöl	543495-112704	1
Taoasis	Eucalyptusöl	43703-122178	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Eucalyptusöl	15063312	1
Taoasis	Eucalyptusöl	43703-122404	1
Bombastus	Eucalyptusöl	289701	1
Bombastus	Eucalyptusöl	297737	1
Caelo	Eucalyptusöl	300881	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400202	3
Euro OTC	Eucalyptusöl	1412030-01	1
Caelo	Eucalyptusöl	15063309	1
Taoasis	Eucalyptusöl	52046-124692	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Eucalyptusöl	15400203	1
Bombastus	Eucalyptusöl	303336	1
Bombastus	Eucalyptusöl	303327	1
Caelo	Eucalyptusöl	16351301	1
Bombastus	Eucalyptusöl	305628	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400217	1
Kögl	Eucalyptusöl	397311160117	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400203	1
Caelo	Eucalyptusöl	14039603	1
Taoasis	Eucalyptusöl	67253-127038	2
Taoasis	Eucalyptusöl	75793-129093	2
Bombastus	Eucalyptusöl	305608	1
Taoasis	Eucalyptusöl	79948-858	1
Caelo	Eucalyptusöl	16351312	1
Taoasis	Eucalyptusöl	82675-1874	1
Taoasis	Eucalyptusöl	91092-3355	2
Taoasis	Eucalyptusöl	98937-4013	1
Taoasis	Eucalyptusöl	98837-4013	1
Taoasis	Eucalyptusöl	98937-5299	2
Taoasis	Eucalyptusöl	107371-6271	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-120413	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-120482	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-121510	1
Taoasis	Niaouliöl	40428-123092	1
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	1
Taoasis	Niaouliöl	40428-128260	4
Bauer	Niaouliöl	6558611608	1
Taoasis	Rosmarinöl	26057-119164	1
Taoasis	Rosmarinöl	1526-123355	1
Taoasis	Rosmarinöl	26057-122996	1
Bombastus	Rosmarinöl	301449	2
Taoasis	Rosmarinöl	1526-125088	1
Caelo	Rosmarinöl	15442017	2
Taoasis	Rosmarinöl	1614-125089	12
Taoasis	Rosmarinöl	1862-127716	1
Caelo	Rosmarinöl	16276905	1
Caelo	Rosmarinöl	16276903	1
Taoasis	Rosmarinöl	1972-773	2
Taoasis	Rosmarinöl	1862-128861	1
Taoasis	Rosmarinöl	1972-2523	2
Caelo	Rosmarinöl	306506	1
Taoasis	Rosmarinöl	2331-2821	2
Taoasis	Rosmarinöl	2331-6428	1

- 4901 Spektren von 448 *Apo-Ident*-Kunden aus 2405 Chargen von 137 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	780	0	23 185
Typ B	0	400	0	19 981
Typ C	0	122	2	4901

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,2308 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7685 %)	98,3871 % (> 95,9677 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32173	32173	0,00	66,50
33657	33657	0,00	68,23
31694	31694	0,00	37,55
31691	31691	0,00	17,11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32933	32933	0,00	30,05
30966	30966	0,00	39,65
31136	31136	0,00	56,23
34374	34374	0,00	34,84
31551	31551	0,00	22,08
34401	34401	0,00	60,33
34104	34104	0,00	24,16
31548	31548	0,00	49,31
34380	34380	0,00	44,31
31420	31420	0,00	28,46
32174	32174	0,00	39,60
32903	32903	0,00	31,43
32970	32970	0,00	45,37

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Campheröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33826-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Campheröl; Kampferöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33826	33826	0,00	30,58
33827	33827	0,00	30,11

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cardamom (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33813-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cardamom (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Cardamom (etheri...	00897G25	33813	40	entfällt
Primavera	Cardamom (etheri...	00080M25	33961	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Cardamom (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Cardamom (etherisches Öl)	00498H26	34291	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Cardamom (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cardamom (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33813	33813	0,00	45,77
33961	33961	0,00	45,69

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / ...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30961-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Lavendelöl	L16812DN-108661BAG90451	30961	40	entfällt
Taoasis	Lavendelöl	110186BAG90451	30962	40	entfällt
Taoasis	Ysopöl	31823-118643	31649	60	entfällt
Taoasis	Muskatellersalbe...	2098-115222	31669	60	entfällt
Taoasis	Lavendelöl	22015-121843	31756	60	entfällt
Taoasis	Petitgrainöl	26056-120864	31778	60	entfällt
Taoasis	Ysopöl	33065-122200	31782	60	entfällt
Apotheker Bau...	Ysopöl	13.201345120.16.02	31850	60	entfällt
Apotheker Bau...	Petitgrainöl	6.56267.16.02	31852	60	entfällt
Taoasis	Ysopöl	1616260-125049	32980	40	entfällt
Taoasis	Petitgrainöl	4031015-126048	33024	40	entfällt
Taoasis	Muskatellersalbe...	1834-127059	33033	40	entfällt
Primavera	Cistrosenöl	00438D25	33760	40	entfällt
Primavera	Myrtenöl	00401D25	33797	40	entfällt
Primavera	Lavendelöl	00684K25	33804	40	entfällt
Taoasis	Cistrosenöl	788	33816	40	entfällt
Taoasis	Myrtenöl	013	33830	40	entfällt
Primavera	Myrtenöl	00877L25	33957	40	entfällt
Primavera	Cistrosenöl	00621G26	34294	40	entfällt
Primavera	Muskatellersalbe...	00529M26	34367	40	entfällt
Primavera	Cistrosenöl	00673L26	34395	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 980 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.
- 22 985 Spektren aus insgesamt 469 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 720 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*.
- 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
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	487962-107805BAG90451	30749	40
Taoasis	Petitgrainöl	29551-105402BAG90451	30752	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-115222	32797	40
Apotheker Bauer & Cie	Ysopöl	13.201604082.17.01	32923	40
Taoasis	Lavendelöl	2/2015-125808I09	33015	40
Taoasis	Lavendelöl	22015-125925I10	33016	40
Taoasis	Petitgrainöl	4031015-126048	33025	40
Primavera	Myrtenöl	00971J25	33807	40
Taoasis	Cistrosenöl	1510-135	33817	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	10140-145	33871	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	10140-145	33943	40
Primavera	Lavendelöl	00793A26	33953	40
Taoasis	Petitgrainöl	4031015-147	34108	40
Taoasis	Ysopöl	1616260-1982	34110	40
Primavera	Lavendelöl	00184G26	34165	40
Primavera	Cistrosenöl	00348C26	34178	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	1834-129098	34284	40
Primavera	Myrtenöl	00392M26	34384	40

- 19661 Spektren aus insgesamt 418 Chargen von 198 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 75 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ysopöl	31095-105392	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	487962-106655	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-115222	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-119159	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	1700-125289	2
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	10140-146	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	13304-5798	2
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	13304-6656	1
Bergland	Lavendelöl	K502790	1
Taoasis	Lavendelöl	4651010	1
Caelo	Lavendelöl	15278105	1
Taoasis	Lavendelöl	22015-125927	2
Taoasis	Lavendelöl	34/151/16	1
Bombastus	Lavendelöl	300666	1
Taoasis	Lavendelöl	2/2015-125808I09	12
Taoasis	Lavendelöl	22015-126998	3
Cordes/Noweda	Lavendelöl	16023002	1
Taoasis/Noweda	Lavendelöl	16716-126380/11	1
Bombastus	Lavendelöl	303303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Lavendelöl	22015-128587	1
Caelo	Lavendelöl	16292214	1
Taoasis	Lavendelöl	22015-508	5
Bombastus	Lavendelöl	305279	1
Caelo	Lavendelöl	16292216	1
Taoasis	Lavendelöl	2015-2394	3
Caelo	Lavendelöl	17132711	4
Taoasis	Lavendelöl	16082301/2016-2908	1
Fagron	Lavendelöl	17G20-B07-342691	1
Primavera/Phoenix	Lavendelöl	326C26	1
Taoasis	Lavendelöl	16082301/2016/2908	1
Taoasis	Lavendelöl	16082301/2016-2909	4
Caelo	Lavendelöl	1010548	2
Taoasis	Lavendelöl	106082301/2016-2909	1
Taoasis	Lavendelöl	170124022016-5298	1
Taoasis	Lavendelöl	96336-5473	2
Taoasis	Lavendelöl	160802301/2016-1909	1
Caelo	Lavendelöl	18128202	1
Taoasis	Lavendelöl	170001022016-5298	1
Taoasis	Lavendelöl	S05-18-6464	3
Taoasis	Lavendelöl	109744-6805	1
Taoasis	Cistrosenöl	2345-2578	2
Taoasis	Cistrosenöl	1510-1171	1

- 4950 Spektren von 444 *Apo-Ident*-Kunden aus 2450 Chargen von 137 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	980	0	22 985
Typ B	0	710	10	19 661
Typ C	0	75	0	4950

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,3878 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	98,6111 % (> 98,1944 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7688 %)	100,0000 % (> 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
34367	34367	0,00	75,16
31649	31649	0,00	41,56
31852	31852	0,00	36,55
33830	33830	0,00	44,50
31778	31778	0,00	68,47
31850	31850	0,00	36,91
33024	33024	0,00	59,07
33804	33804	0,00	72,39
32980	32980	0,00	19,81
31782	31782	0,00	39,57
30961	30961	0,00	50,97
33760	33760	0,00	42,67
33033	33033	0,00	49,34
33816	33816	0,00	34,94
34294	34294	0,00	33,06
34395	34395	0,00	31,95
31669	31669	0,00	48,06
30962	30962	0,00	65,55
31756	31756	0,00	73,11
33797	33797	0,00	34,54
33957	33957	0,00	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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronellöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31550-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronellöl; Citronellaöl; Melissenöl, indisch; Oleum cymbopogon winterianus

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Citronellöl	140121-115623	31550	60	entfällt
Taoasis	Citronellöl	1291021-122850	31840	60	entfällt
Taoasis	Citronellöl	1794-373	33728	40	entfällt
Primavera	Citronellöl	00671A27	34409	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Citronellöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Citronellöl	108494-126305	32798	40
Taoasis	Citronellöl	108494-126776	33047	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kögl	Citronellöl	228107163016	1
Apotheker Bauer und Cie...	Citronellöl	7444171705	1
Taoasis	Citronellöl	5211028-120284	1

- 5022 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2489 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	3	0	5022

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7913 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
34409	34409	0,00	39,27

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31550	31550	0,00	35,04
31840	31840	0,00	39,00
33728	33728	0,00	34,53

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronenöl /Limettenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31544-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronenöl /Limettenöl; Citronenöl; Limettenöl; Limonis aetheroleum; Oleum citri; Oleum citrus aurantifolia; Zitrone

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Limettenöl	059-117571	31544	60	entfällt
Taoasis	Citronenöl	D04LI14M-117513	31558	60	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Citronenöl	3681027-122724	31838	60	entfällt
Taoasis	Citronenöl	127939-ITJ04	33611	40	entfällt
Taoasis	Limettenöl	15506-1458	33874	40	entfällt
Taoasis	Limettenöl	15506-1762	33942	40	entfällt
Primavera	Limettenöl	00182A27	34393	80	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 23 585 Spektren aus insgesamt 483 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Citronenöl /Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Limettenöl	059-117571	31654	60
Taoasis	Citronenöl	03LI16M-125453I09	32771	40
Taoasis	Limettenöl	867-124956	32800	40
Taoasis	Citronenöl	03LI16M-125453I09	32941	40
Taoasis	Limettenöl	867-124956	32976	40
Primavera	Citronenöl	00011A27	34379	40

- 20 121 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 40 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Limettenöl	867-124956	2
Taoasis/Sanaorp	Limettenöl	867124704I05	1
Taoasis	Limettenöl	867-127657	1
Caelo	Citronenöl	14365212	2
Fagron	Citronenöl	14H06-B02-308273	1
Caelo	Citronenöl	15182703	2
Sanacorp	Citronenöl	15182703	1
Taoasis	Citronenöl	3681003-124333	1
Bombastus	Citronenöl	302311	1
Fagron	Citronenöl	13K14-B03-294704	1
Bombastus	Citronenöl	301912	1
Fagron	Citronenöl	15F29-B04	1
Caelo	Citronenöl	14385201	1
Fagron	Citronenöl	15F29-B04-322985	1
Caelo	Citronenöl	16028702	3
Caelo	Citronenöl	W373	1
Fagron	Citronenöl	14H06-B02-299949	1
Bombastus	Citronenöl	15F29-B04-325354	1
Fagron	Citronenöl	15F29-804	1
Caelo	Citronenöl	16028719	2
Bombastus	Citronenöl	304030	1
Fagron	Citronenöl	15f29-b04-325354	1
Caelo	Citronenöl	16275202	1
Kögl	Citronenöl	182006163916	1
Taoasis	Citronenöl	E160576-127218	1
Caelo	Citronenöl	16275216	2
Fagron	Citronenöl	17B14-B04-334835	1
Taoasis	Citronenöl	W160567-127218	1
Bergland	Citronenöl	K603901	1
Bombastus	Citronenöl	12268005-1-0	1
Fagron	Citronenöl	17B14B04341736	1
Caelo	Citronenöl	18092202	1
bergland	Citronenöl	K703167	1

- 4985 Spektren von 446 *Apo-Ident*-Kunden aus 2460 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	23 585
Typ B	0	239	21	20 121
Typ C	0	39	1	4985

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	91,9231 % (> 90,7692 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7697 %)	97,5000 % (> 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
31558	31558	0,00	17,68
31838	31838	0,00	17,31
33611	33611	0,00	17,02
31544	31544	0,00	37,32
34393	34393	0,00	30,37
33874	33874	0,00	41,58
33942	33942	0,00	40,90

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Contramarum-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31007-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Contramarum-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 87 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Contramarum-Aroma	11378810	1
Caelo	Contramarum-Aroma	11378804	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141606	3
Caelo	Contramarum-Aroma	7071207	1
Caelo	Contramarum-Aroma	12201407	2
Gehe	Contramarum-Aroma	12201404	1
Cael	Contramarum-Aroma	13141603	1
Caelo	Contramarum-Aroma	7091302	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141608	2
Caelo	Contramarum-Aroma	13411007	4
Caelo	Contramarum-Aroma	13411011	1
Caelo	Contramarum-Aroma	134111002	1
Phoenix Goettin	Contramarum-Aroma	70401432001	1
VDL;02.01.15;6,42EUR	Contramarum-Aroma	14320001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320006	3
Caelo	Contramarum-Aroma	2041515	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320009	1
VDL; 18.07.15; 6,56EUR	Contramarum-Aroma	14320005	1
Caelo	Contramarum-Aroma	21051508	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320015	3
Caelo	Contramarum-Aroma	143200009	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320005	1
Caelo	Contramarum-Aroma	15113002	2
Caelo	Contramarum-Aroma	15113003	2
Caelo	Contramarum-Aroma	15113011	1
Caelo	Contramarum-Aroma	1315Q-03148	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083801	7
Caelo	Contramarum-Aroma	16083802	2
Fagron	Contramarum-Aroma	16083801	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083804	2
Caelo	Contramarum-Aroma	5315A-03148	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083805	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083806	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16267102	4
Caelo	Contramarum-Aroma	16267101	3
Caelo	Contramarum-Aroma	16267103	4
Caelo	Contramarum-Aroma	169267103	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223002	4
Caelo	Contramarum-Aroma	17223001	2
Caelo	Contramarum-Aroma	19121701	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223005	3
Caelo	Contramarum-Aroma	17223004	2
Caelo	Contramarum-Aroma	12051808	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223007	2
Caelo	Contramarum-Aroma	30081804	1
Caelo	Contramarum-Aroma	18106703	3
Caelo	Contramarum-Aroma	18106702	1

- 4938 Spektren von 447 *Apo-Ident*-Kunden aus 2447 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	117	3	20 261
Typ C	0	71	16	4938

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7687 %)	81,6092 % (> 78,1609 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31007	31007	0,00	58,87
31289	31289	0,00	55,13
31398	31398	0,00	57,82

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dermatop[®] Basissalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31060-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dermatop[®] Basissalbe

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiss...	3F052A	31060	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiss...	5F080A	31717	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dermatop[®] Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 9 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanofi/Gehe	Dermatop [®] Basissalbe	5F078A	1
Caelo	Dermatop [®] Basissalbe	5F080A	1
Sanacorp/Sanofi WE:22.0...	Dermatop [®] Basissalbe	5F086A	1
Sanofi - Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F089A	1
Sanofi / Alliance Healt...	Dermatop [®] Basissalbe	6F094A	1
Sanofi/Kehr	Dermatop [®] Basissalbe	6F094A	1
Sanofi/Kehr	Dermatop [®] Basissalbe	6F099A	1
Sanofi / Gehe	Dermatop [®] Basissalbe	6F099A	1
Sanofi-Aventis	Dermatop [®] Basissalbe	7F103A	1

- 5016 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2485 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	9	0	5016

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9606 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7757 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31060	31060	0,00	21,01
31717	31717	0,00	24,72

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dexeryl [®]
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31512-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexeryl[®]

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pierre Fabre	Dexeryl [®]	G99016	31512	60	entfällt
Pierre Fabre	Dexeryl [®]	G00419	31630	60	entfällt
Pierre Fabre	Dexeryl [®]	G00650	33635	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dexeryl*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Pierre Fabre	<i>Dexeryl</i> [®]	G00623	32762	40
Pierre Fabre	<i>Dexeryl</i> [®]	G00658	33945	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PiereFabre/Now	Dexeryl [®]	G00577	1
Pierre Fabre /Noweda	Dexeryl [®]	Goo606	1
Pierre Fabre / phoenix	Dexeryl [®]	600869	1
Noweda	Dexeryl [®]	G00909	1

- 5021 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2488 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dexeryl[®]* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexeryl[®]* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	4	0	5021

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7854 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33635	33635	0,00	24,55
31512	31512	0,00	20,75
31630	31630	0,00	27,82

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dichloressigsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30417-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dichloressigsäure; Acidum dichloraceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Merck KGaA	Dichloressigsäure	S6674841451	31642	60	entfällt
Merck KGaA	Dichloressigsäure	S6674841614	32750	40	entfällt
Merck KGaA	Dichloressigsäure	S7209041737	33794	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dichloressigsäure*.
- 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
Merck	Dichloressigsäure	S7209241824	34185	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	10	30	20 341
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	25,0000 % (> 17,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31642	31642	0,00	201,02
32750	32750	0,00	193,30
33794	33794	0,00	207,50

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31243-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Dimeticon-Salbe ...	10A181214	31638	60	entfällt
Almirall	Optiderm [®] Lotion	511951	31759	60	entfällt
apomix	Dimeticon-Salbe ...	11A271216	33041	40	entfällt
Almirall	Optiderm [®] Lotion	706961	33268	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 23 695 Spektren aus insgesamt 484 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion*.
- 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
Almirall	Optiderm [®] Lotion	633771	32757	20
Almirall	Optiderm [®] Lotion	706961	33267	40
apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A021117	33870	40

- 20 281 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 21 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	8A041213	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	3B180214	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A080414	1
apomix/Gehe	Dimeticon-Salbe 10% SR	6A190614	1
apomix/Gehe	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A181214	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A150115	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A010415	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	8A090915	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A120116	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	5A020616	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	3A220316	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	6A300616	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	7A170816	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	2B150317	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A070217	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	11a271216	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	9B041017	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	11B031117	1
PKH Halle	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A310118	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	5A210618	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A230519	1

- 5004 Spektren von 448 *Apo-Ident*-Kunden aus 2471 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	23 695
Typ B	0	100	0	20 281
Typ C	0	21	0	5004

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7712 %)	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
31243	31243	0,00	20,92
31638	31638	0,00	20,91
33041	33041	0,00	18,92
31759	31759	0,00	11,48
33268	33268	0,00	13,60
31266	31266	0,00	17,56

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Erdbeer-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30643-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erdbeer-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 41 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erdbeer-Aroma	10184917	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	11178813	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183504	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183513	4
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183511	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252407	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	9101405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252417	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311204	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252409	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311209	5
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311215	2
Hedinger	Erdbeer-Aroma	14311215	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411805	6
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411807	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411813	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024604	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024606	3
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024608	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	18083202	1

- 4984 Spektren von 448 *Apo-Ident*-Kunden aus 2472 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	160	0	20 221
Typ C	0	41	0	4984

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7696 %)	100,0000 % (> 85,3659 %)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32838	32838	0,00	65,84
31395	31395	0,00	80,13
30643	30643	0,00	98,90
32814	32814	0,00	92,19

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethanol 70% rein / vergällt**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **24.09.2019**
Berichtsnummer **30779-2019-09-24**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hofmann's	Ethanol 70% rein...	271012	30779	80	1402563
apomix	Ethanol 70% rein...	54A170613	31055	40	entfällt
Kremer GmbH &...	Ethanol 70% rein...	171211	34101	40	entfällt
apomix	Ethanol 70% rein...	08A060618	34274	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- 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
Hofmann's	Ethanol 70% rein / vergällt	570916	32591	40
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	01A020117	33217	40
Hofmann's	Ethanol 70% rein / vergällt	750718	34317	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 319 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 262 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 258 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	21111301	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	120420	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3412I-03043	1
Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	130124	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1313I-02320	1
Apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	6A040213	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	4712M-02320	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	130206	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	130116	1
Purren Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	17043	1
Plüger/Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	32016	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1823	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	130502003	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	270613EtOH	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2613I-03043	1
Heck/Wittich	Ethanol 70% rein / vergällt	2113N-02320	1
Stern-Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	130705003	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2753	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3013A-02320	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	220713	1
A. Pflüger/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130607	1
Hohe-Wart-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	23072013/1	1
eigen	Ethanol 70% rein / vergällt		2
A.Pflüger/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	130116	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	130607	1
Kremer GmbH Wuppertal/G...	Ethanol 70% rein / vergällt	130729	1
A.Pflüger GmbH & Co.KG/...	Ethanol 70% rein / vergällt	130514	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3413I-02320	1
frischhergestellt	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Kemer Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130628	1
A. Pflüger/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130729	1
Hofmann	Ethanol 70% rein / vergällt	320713	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1813M-02320	1
Berkel AHK	Ethanol 70% rein / vergällt	20042012397	1
Hirsch	Ethanol 70% rein / vergällt	4413I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4513I-02320	1
Belous	Ethanol 70% rein / vergällt	4613E-02320	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	A-311013-1D	1
Kremer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	131011	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	Probemessung	1
Hubertus Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	261113	1
Noweda/KremerGmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	130821	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4733	1
A. Pflüger/Jenne	Ethanol 70% rein / vergällt	131108	1
A.Pflüger GmbH & Co.KG/...	Ethanol 70% rein / vergällt	131011	1
Fischar / Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	7023091	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	A-061213-3D	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4411312106	1
Berkel AHK/HWA	Ethanol 70% rein / vergällt	1410T31040613/70	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	131227003	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7025	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5131213	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-100114-1D	1
Post-Apotheke 15.01.2014	Ethanol 70% rein / vergällt	15012044	1
Fischar / Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	7023091	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	200114EtOH70	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	131108	2
Fischar / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-020314-1D	1
Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	351213	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	814E-02320	1
Eigenproduktion	Ethanol 70% rein / vergällt	714Q-02320	1
Hirsch	Ethanol 70% rein / vergällt	714E-02320	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	140121	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140303003	1
Gehe 27.2.14	Ethanol 70% rein / vergällt	140121	1
eigene herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7026	1
Post-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1414A-02320	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	431140218	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	20140403	1
Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	40331/52La	1
Gehe-Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	140307	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1814Q-07145	1
	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-080514-1D	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2124	1
KremperGmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	140507	1
Fischar / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7024021	1
Otto Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140630003	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	2614E-03043	1
Defaktur	Ethanol 70% rein / vergällt	23/14	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2314I-02320	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-180714-1D	1
Wolf-Apotheke / Defaktur	Ethanol 70% rein / vergällt	40722/51Hk	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Kremer GmbH / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	140627	1
Kastner (eigen)	Ethanol 70% rein / vergällt	3114E-03043	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3414M-07145	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3414M-02320	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7024051	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	40929/52La	1
Römer-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4314A-03043	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140927002	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4414A-02320	1
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024021	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141029011	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4614A-02320	1
Anzag/ Otto Fischar GmbH...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024051	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	141027	1
Defaktur	Ethanol 70% rein / vergällt	4714E-03043	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	141027	1
Wolf-Apotheke / Defaktur	Ethanol 70% rein / vergällt	41125/52Hk	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141208001	1
Defaktur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	41211/51Hk	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5214A-02320	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-121214-1D	1
Kremer GmbH / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	2
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024071	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150114010	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150126002	1
A. Pflüger GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	615E-07145	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	615E-02320	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150219007	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	10151-02320	1
Kastner (eigen)	Ethanol 70% rein / vergällt	1215E-02320	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	27031501	1
otto Fischer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7024121	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1515I-02320	1
Libellen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1515Q-02320	1
Brinn- Holtz	Ethanol 70% rein / vergällt	1234-04/18	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	1715E-02320	1
Rondell	Ethanol 70% rein / vergällt	1715E-07145	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	50427/52Wlo	1
Stiftsapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150420005	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	50427/1La	1
Gehe-Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	150209	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150504003	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2015E-02320	1
Kremer GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	140902	2
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	19151-02320	1
Apotärze	Ethanol 70% rein / vergällt	2015I-02320	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	150327	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2015Q-03043	1
Apomix/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	15A170215	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	1204021712	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-050515-1D	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2315I-02320	1
A. Pflüger GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	150209	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	6180115	1
Brinn- Holtz	Ethanol 70% rein / vergällt	1257-06/17	1
Otto Fischar GmbH/ Amzag	Ethanol 70% rein / vergällt	7024091	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	26151-07145	1
Apotheke im Forum	Ethanol 70% rein / vergällt	150707	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	50714/51Hk	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	50714/53Hk	1
Kremer GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	150602	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SP70140	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7029	1
Apomix/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	56a020715	1
Apomix/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	58A020715	1
Klenk	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
A.Pflüger GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Met/ Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	3815M-03043	1
Otto Fischer / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7025031	1
Kremer/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	77A310815	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4015A-03043	1
Apomix / Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	41A180515	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	42151-02320	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	51019/51Wlo	1
Engel/Engel	Ethanol 70% rein / vergällt	39-28715	1
Rezeptur	Ethanol 70% rein / vergällt	4215Q-03043	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4315Q-07016	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4615	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1234567	2
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7025031	2
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4715M	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7025081	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt		2
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	151008	2
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	416M-02320	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7025082	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	151123	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	415M-03043	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	60209/51Hk	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	60307/50La	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	616Q-02320	1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	616Q-03043	2
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1116E-03043	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	1234	1
sittig	Ethanol 70% rein / vergällt	310316	1
Dreikönigen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	16049021	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1716M-03043	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	160414	2
Stiftsapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	13052016	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2216A-02320	1
Apomix / Alliance Healt...	Ethanol 70% rein / vergällt	37A110416	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	Bulk	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160414	1
Rezeptur Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2016Q-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2516M-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2716M-03043	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2616M-02320	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-110716-1D	1
apomix/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	12A250116	1
Berkel AHK	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	3216E-03043	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026031	1
kremer gmbh	Ethanol 70% rein / vergällt	23081605	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	3416E-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3416E-02320	1
Defektur / Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	60902/50Hk	1
Kremer GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	160512	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	60919/50La	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	61010/51La	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	61107/50La	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-021116-1D	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160909	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	160215	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	161017	1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	5016E-03043	1
kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	1216H4	1
Hoffmann & Sommer GmbH ...	Ethanol 70% rein / vergällt	580916	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70105/51Dre	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	317E-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	517Q-02320	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70206/53Dre	1
Fischar / Alliance Hea...	Ethanol 70% rein / vergällt	7026051	1
Pflüger GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70227/52Dre	1
Phönix/Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160909	1
Hoffmanns/Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	520116	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
Rosen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1317A-07095	1
Hofman und Sommer GmbH ...	Ethanol 70% rein / vergällt	580916	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70404/53Hk	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	161017	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026111	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026092	1
Apotheke im Forum	Ethanol 70% rein / vergällt	300517	1
Rosenapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2317E-07095	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170308	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170419	2
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2517A-07097	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160711	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170308	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	2
Wolf Apotheke/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70627/52Hk	1
fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7027032	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2617I-07097	1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	Eigen	1
kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	617H4	1
Wolf-Apotheke-Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70818/50Hk	1
n.a.	Ethanol 70% rein / vergällt	1707918-a	1
Pflüger/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	46A120617	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	4
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	1
EIGEN	Ethanol 70% rein / vergällt	4117I-03043	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	71016/51Dre	1
Kremer GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1712904-A	1
Kremer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
Wolf Apotheke/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	71208/50Gie	1
Kremer/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	171025	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	77A110917	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80316/51Gie	1
eigene	Ethanol 70% rein / vergällt	1018E-02320	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	171211	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80321/50Hk	1
Kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	418H2	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	7027102	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	171025	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	180308	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	7028031	2
EIGEN	Ethanol 70% rein / vergällt	2118I-03043	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	180404	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7028031	1
Phönix/Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	180525	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80611/51Dre	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	3A070918	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	180404	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7028011	1
Fischar GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	7028062	1
Kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	818H2	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	3098	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3618I-02320	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7028041	1
Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	3818Q-02320	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	180828	2
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	15a170918	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	15A170918	1
Otto Fischer GmbH&Co.KG...	Ethanol 70% rein / vergällt	7028091	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	180928	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	180928	1
Kremer GmbH/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	181115	1
EIGEN	Ethanol 70% rein / vergällt	5218M-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5318A-02320	1
Löwen-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	219Q-03043	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	190430	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7028111	1
Hofmann&Sommer/Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	781218	1

- 4706 Spektren von 439 *Apo-Ident*-Kunden aus 2231 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ethanol 70% rein / vergällt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethanol 70% rein / vergällt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	304	15	4706

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7681 %)	95,2978 % (> 94,3574 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30779	30779	0,00	101,59

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
34101	34101	0,00	95,94
31055	31055	0,00	83,44
34274	34274	0,00	82,46

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Excipial® Mandelölsalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30720-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Excipial® Mandelölsalbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	M023	30720	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	M031	31090	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	N012	31278	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	R012	31757	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial[®] Mandelölsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Excipial[®] Mandelölsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 31 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Excipial[®] Mandelölsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig/Sanacorp	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN011	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	M032	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Mandelölsalbe	N011	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTM023	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN022	1
Phoenix	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN022	2
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	N031	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	N032	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	M023	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	1
Caelo	Excipial [®] Mandelölsalbe	lotno32	1
Spirig Pharma/Nowed	Excipial [®] Mandelölsalbe	N022	1
Spirig /Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	1
Spirig /Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	r021	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	S012	1
Galderma	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Fiebig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S051	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S032	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S011	1
Galderma/Now	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTS021	1
Galderma International ...	Excipial [®] Mandelölsalbe	T031	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] Mandelölsalbe	T051	1
Caelo	Excipial [®] Mandelölsalbe	20170829Ma3	1
Caelo	Excipial [®] Mandelölsalbe	20170829Ma2	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] Mandelölsalbe	V031	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	V042-20171127Ma12	1
Galderma	Excipial [®] Mandelölsalbe	50498	1
Spirig / Galderma / Anzag	Excipial [®] Mandelölsalbe	V061	1

- 4994 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2473 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	30	1	4994

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7702 %)	96,7742 % (> 87,0968 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31757	31757	0,00	23,51
30720	30720	0,00	31,34
31278	31278	0,00	26,22
31090	31090	0,00	24,30

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fenchelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31140-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenchelöl; Oleum foeniculum vulgare var. dulce

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Fenchelöl	L16813D-111973BAG90451	31140	40	entfällt
Taoasis	Fenchelöl	L35513DN-119762	31693	60	entfällt
Taoasis	Fenchelöl	1806-125039	32795	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Fenchelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Fenchelöl	1806-127213	32952	40
Taoasis	Fenchelöl	1861-129086	33991	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Fenchelöl	2307-5296	1

- 5024 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	74	6	20 301
Typ C	0	1	0	5024

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8380 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31693	31693	0,00	87,28
31140	31140	0,00	91,08
32795	32795	0,00	20,44

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fenistil® Gel
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31045-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenistil® Gel

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
 Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
 AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
 Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Novartis	Fenistil® Gel	N00927A	31045	40	entfällt
Novartis	Fenistil® Gel	R02021A	31767	60	entfällt
GSK Consumer ...	Fenistil® Gel	U02364A	33638	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Fenistil® Gel	T02415A	32787	40
Euro OTC	Fenistil® Gel	T02416A	32825	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fenistil® Gel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fenistil® Gel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31045	31045	0,00	19,08
31767	31767	0,00	21,76
33638	33638	0,00	21,52

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fettsalben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30881-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	23014A	31013	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	13081901	31112	40	entfällt
Caelo	Majoransalbe	14089901	31443	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	13344402	31475	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	32032C	31489	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	41017A	31858	60	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	31872	60	entfällt
Caelo	Pappelsalbe	161175	32473	40	20160607*
Caelo	Pappelsalbe	170572	33130	40	20170307*
Caelo	Pappelsalbe	170573	33131	40	20170308*
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	53021A	33634	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	17258703	33921	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY01TF2	33986	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 640 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 23 325 Spektren aus insgesamt 475 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 720 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- 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
Caelo	Majoransalbe	153533	31990	60
Caelo	Majoransalbe	153540	31991	60
Caelo	Protegin [®] XN	161645	32340	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	Majoransalbe	160687	32516	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	53021A	32716	40
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY011K0	32764	40
Caelo	Majoransalbe	162575	32872	40
Caelo	Majoransalbe	162576	32873	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	53021A	32925	40
Caelo	Pappelsalbe	170534	33162	40
Caelo	Pappelsalbe	170574	33163	40
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY019KR	33290	40
Caelo	Pappelsalbe	180826	34186	40
Caelo	Pappelsalbe	180828	34187	40
Caelo	Pappelsalbe	181888	34256	40
Caelo	Majoransalbe	181900	34259	40
Fagron	Majoransalbe	18L18-T07-062832	34418	40

- 19661 Spektren aus insgesamt 419 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 422 Spektren von 143 *Apo-Ident*-Kunden aus 154 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 145 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Protegin [®] XN	14220205	6
Phönix	Protegin [®] XN	11196706	1
Caelo	Protegin [®] XN	3091208	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196702	2
Caelo	Protegin [®] XN	11196801	1
Caelo	Protegin [®] XN	11022403	1
	Protegin [®] XN	2711E-03598	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196805	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229201	5
Gehe	Protegin [®] XN	12229201	1
Caelo	Protegin [®] XN	8031305	1
Phönix 12.03.2013	Protegin [®] XN	12229205	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229211	5
Gehe	Protegin [®] XN	12229211	1
Caelo	Protegin [®] XN	25061301	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229210	1
Phönix	Protegin [®] XN	13081901	3
Caelo	Protegin [®] XN	13081901	4
Caelo	Protegin [®] XN	13081902	2
Caelo	Protegin [®] XN	12229209	1
Phönix, 07.11.13	Protegin [®] XN	12229210	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081905	11
Caelo	Protegin [®] XN	13081903	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Protegin [®] XN	6012014A	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081908	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081906	6
Caelo	Protegin [®] XN	20011402	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081904	2
Caelo	Protegin [®] XN	13344402	11
Caelo	Protegin [®] XN	13344401	5
Caelo	Protegin [®] XN	13081907	3
Caelo	Protegin [®] XN	14220203	2
Caelo	Protegin [®] XN	14220204	3
Caelo	Protegin [®] XN	14220202	5
Caelo	Protegin [®] XN	14220201	1
Caelo	Protegin [®] XN	14341301	3
Caelo	Protegin [®] XN	26031509	1
Caelo	Protegin [®] XN	14341302	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220208	4
Caelo	Protegin [®] XN	14220209	3
Caelo	Protegin [®] XN	14220206	2
Caelo	Protegin [®] XN	15252703	5
Caelo	Protegin [®] XN	16026701	6
Caelo	Protegin [®] XN	15252702	1
Gehe	Protegin [®] XN	16026701	2
Caelo	Protegin [®] XN	16026703	3
Caelo	Protegin [®] XN	16026704	3
Caelo	Protegin [®] XN	16026702	4
Caelo	Protegin [®] XN	16026707	5
Caelo	Protegin [®] XN	16026706	1
Caelo	Protegin [®] XN	16026709	1
Caelo	Protegin [®] XN	16164502	2
Caelo	Protegin [®] XN	16164506	2
Caelo	Protegin [®] XN	16164501	1
Caelo	Protegin [®] XN	16164504	1
Caelo	Protegin [®] XN	16164503	2
Ichthyol-Gesellschaft	Protegin [®] XN	17258703	1
Euro OTC	Protegin [®] XN		1
Caelo	Protegin [®] XN	17258705	1
Hedinger/Phönix	Protegin [®] XN	18059501	1
Caelo	Protegin [®] XN	17258708	1
Caelo	Protegin [®] XN	17258707	1
Caelo	Protegin [®] XN	18059502	6
Caelo	Protegin [®] XN	17258703	1
Caelo	Protegin [®] XN	18059501	2
Caelo	Protegin [®] XN	18059503	2
Klenk	Protegin [®] XN	18059502	1
Fagron	Protegin [®] XN	18059501	1
Caelo	Protegin [®] XN	18059507	2
Kehr	Protegin [®] XN	1805607	1
Caelo	Protegin [®] XN	19109003	2
Caelo	Majoransalbe	11274603	2
Caelo	Majoransalbe	11327501	2
Caelo	Majoransalbe	11061201	1
Henry Lamotte GmbH/Hold. ...	Majoransalbe	5067400	1
Henry Lamotte Oils GmbH...	Majoransalbe	5067400	1
Caelo	Majoransalbe	12081002	5
Caelo	Majoransalbe	15101205	1
Caelo	Majoransalbe	12018001	4
Fagron	Majoransalbe	12D24-T01	2
Caelo	Majoransalbe	12018101	3
Phönix	Majoransalbe	12018001	1
Lamotte / Gehe	Majoransalbe	5322500	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Majoransalbe	7121203	1
Phönix 10.12.12	Majoransalbe	12D24-T02	1
Caelo	Majoransalbe	20290312-1	1
Caelo	Majoransalbe	12123101	2
Caelo	Majoransalbe	12123001	7
Fagron	Majoransalbe	12081002	1
Sanacorp	Majoransalbe	12081002	1
Lamotte/ Noweda	Majoransalbe	5322500	1
Noweda	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Majoransalbe	12295402	6
Caelo	Majoransalbe	8031304	1
Caelo	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Majoransalbe	1225402	1
Phoenix	Majoransalbe	13028401	1
Cealo	Majoransalbe	13028401	2
Caelo	Majoransalbe	13028301	2
Caelo	Majoransalbe	13051304	1
Caelo	Majoransalbe	13028401	9
Henry Lamotte Oils GmbH	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Majoransalbe	13028302	3
Henry Lamotte Oils GmbH...	Majoransalbe	5322500	1
Jenne	Majoransalbe	13028302	2
Caelo	Majoransalbe	1513E-02536	1
Caelo	Majoransalbe	13095401	5
Sanacorp	Majoransalbe	12295402	1
Caelo	Majoransalbe	13307102	6
Fagron	Majoransalbe	13A16-To4-000208	1
Gehe	Majoransalbe	13307102	1
Lamotte/Alliance	Majoransalbe	5563400	4
Caelo	Majoransalbe	2011405	1
Fagron	Majoransalbe	13A16-T02	1
Sanacorp	Majoransalbe	13095401	1
Caelo	Majoransalbe	13382902	1
Caelo	Majoransalbe	13382903	2
Caelo	Majoransalbe	14002101	15
Caelo	Majoransalbe	13382901	1
Fagron	Majoransalbe	13A16-T04-000208	1
Caelo	Majoransalbe	13e10-t04-003550	1
Caelo	Majoransalbe	140020101	1
Caelo	Majoransalbe	14089901	8
Caelo	Majoransalbe	13383001	1
Fagron	Majoransalbe	13F27-T03-004962	3
Caelo	Majoransalbe	10111402	1
Fagron	Majoransalbe	13F27-To3-004962	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Majoransalbe	5563400	1
Caelo	Majoransalbe	14090002	10
Caelo	Majoransalbe	14332202	1
Caelo	Majoransalbe	2021506	1
VDL	Majoransalbe	14090002	1
Gehe	Majoransalbe	14090002	1
Caelo	Majoransalbe	14332101	9
Caeolo	Majoransalbe	14090002	1
Caelo	Majoransalbe	15038401	2
Caelo	Majoransalbe	27031505	1
Fagron	Majoransalbe	14A07-T06-009085	3
Henry Lamotte	Majoransalbe	5563400	1
Fagron	Majoransalbe	14090002	1
Caelo	Majoransalbe	15038501	3
Fagron	Majoransalbe	14A07-T04-009079	3
Caelo	Majoransalbe	15038303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Majoransalbe	15354001	5
Fagron	Majoransalbe	14A07-T05-009082	2
Caelo	Majoransalbe	15392402	2
Caeolo	Majoransalbe	1539402	1
Caelo	Majoransalbe	16068901	5
Fagron	Majoransalbe	15K10-T10-027644	1
Caelo	Majoransalbe	312115354001	1
Fagron	Majoransalbe	16E02-T02-032846	1
Caelo	Majoransalbe	16068801	3
Caelo	Majoransalbe	16068602	2
Sanacorp	Majoransalbe	16257502	2
Caelo	Majoransalbe	16068701	2
Caelo	Majoransalbe	16257602	3
Sanacorp, 21.03.17, 5,73EUR	Majoransalbe	16068602	1
Fagron	Majoransalbe	16K07-T20-038496	3
Caelo	Majoransalbe	16257502	1
Caelo	Majoransalbe	15353303	1
Caelo	Majoransalbe	16K07-T20-038496	1
Fagron	Majoransalbe	17B03-T02-041256	1
Kehr	Majoransalbe	17071101	1
Caelo	Majoransalbe	17070901	6
Caelo	Majoransalbe	17071001	1
Caelo	Majoransalbe	17071101	3
Caelo	Majoransalbe	17302402	1
Caelo	Majoransalbe	18050901	2
Caelo	Majoransalbe	18190101	2
Fagron	Majoransalbe	17E22-T09-044517	1
Caelo	Majoransalbe	18190001	2
Caelo	Majoransalbe	18190102	1
Chiese	Asche Basis [®] Fettsalbe	33016A	1
CHiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	41018A	3
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Fettsalbe	51020A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Fettsalbe	41017A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	51020A	1
Chiese	Asche Basis [®] Fettsalbe	63023A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	63023A	1
Caelo	Asche Basis [®] Fettsalbe	73025A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	82027A	1
Phoenix	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	1
Caelo	Neribas [®] Fettsalbe	yy00k7C	1
BAYER/Phönix WE:26.04.1...	Neribas [®] Fettsalbe	YY011K0	1
GP Grenzach Produktions...	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	1
Jenapharm/Ahd	Neribas [®] Fettsalbe	YYo11Ko	1
/ AHD	Neribas [®] Fettsalbe	YY016LP	2
Jenapharm/Phönix	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	1
PhönixWE:18.01.2017 E...	Neribas [®] Fettsalbe	YY016LP	1
Phoenix WE 24.04.17 -7,...	Neribas [®] Fettsalbe	YY019KR	1
Jenapharm/Anzag	Neribas [®] Fettsalbe	YY0282F	1
Jenne	Pappelsalbe	17057404	1

- 4603 Spektren von 429 *Apo-Ident*-Kunden aus 2338 Chargen von 136 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	640	0	23 325
Typ B	0	720	0	19 621
Typ C	0	409	13	4603

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,0625 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 99,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7681 %)	96,9194 % (> 96,2085 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31489	31489	0,00	43,34
31872	31872	0,00	47,10
33986	33986	0,00	42,95
32473	32473	0,00	31,16
33130	33130	0,00	30,77
33131	33131	0,00	32,64
31112	31112	0,00	37,14
31475	31475	0,00	38,56
33921	33921	0,00	37,36
30881	30881	0,00	33,41
30926	30926	0,00	39,17
31443	31443	0,00	36,27
31013	31013	0,00	35,71
31858	31858	0,00	44,67
33634	33634	0,00	41,50

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / ...**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 31032-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl; Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl); Fichtennadelöl; Kiefernadelöl; Oleum abies alba; Oleum boswellia serrata; Oleum olibanum; Oleum pini sibiricum; Oleum pini silvestris; Piceae aetheroleum; Weihrauchöl; Weißtannenöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Weißtannenöl	120830-111781	31032	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Weißtannenöl	211-114751	31255	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	15181-119714	31633	60	entfällt
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B15-121623	31754	60	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	1507-122520	31819	60	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	1719-124011	32066	60	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1509-125625	33052	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	4314-129238	33646	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1500910-128786	33650	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1500910-128786	33652	40	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	10213-149	33726	40	entfällt
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-129074	33815	30	entfällt
Primavera	Kiefernadelöl	00664E26	34177	40	entfällt
Primavera	Weißtannenöl	00287M26	34391	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 630 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 23 335 Spektren aus insgesamt 477 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- 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	Fichtennadelöl	11220801	30613	40
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-103169BAG90451	30672	40
Taoasis	Weihrauchöl	3.26550	30843	40
Taoasis	Weihrauchöl	1509-122197	31820	60
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124969	32479	40
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B16-125623	33026	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B16-125623	33027	40
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-129074	33815 [†]	10
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-125357BAG90451	33829	40
Taoasis	Fichtennadelöl	11647-2942	34112	40
Taoasis	Weihrauchöl	2124-2905	34277	40
Primavera	Kiefernadelöl	00398J26	34292	40
Primavera	Kiefernadelöl	00028A27	34378	40
Primavera	Weihrauchöl	00446M26	34400	40

- 19831 Spektren aus insgesamt 422 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-107964	1
Caelo	Fichtennadelöl	10185604	1
Caelo	Fichtennadelöl	11324401	4
Taoasis	Fichtennadelöl	534474-111585	1
Taoasis	Fichtennadelöl	531766-109893	1
Caelo	Fichtennadelöl	13152001	2
Taoasis	Fichtennadelöl	534374-22869	1
Primavera	Fichtennadelöl	1670814	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	534474-111869	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	534474-113171	1
Taoasis	Fichtennadelöl	442-113922	1
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124969	2
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124949	1
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-127000	2
Taoasis	Fichtennadelöl	11647-1921	3
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	11647-2942	1
Taoasis	Fichtennadelöl	114780-6023	1
Taoasis	Weihrauchöl	549702-112299	1
Apoth.Bauer&Co/Noweda	Weihrauchöl	3175391505	1
Apoth.Bauer&Co/Noweda	Weihrauchöl		1
Taoasis	Weißtannenöl	212-120342	1
Taoasis	Weißtannenöl	30447-125444	1
Taoasis	Kiefernadelöl	1940-5617	1
Taoasis	Kiefernadelöl	1940-6527	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.

- 4993 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2468 Chargen von 137 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	630	0	23 335
Typ B	0	405	145	19 831
Typ C	0	17	15	4993

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,0476 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	73,6364 % (> 73,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7701 %)	53,1250 % (> 43,7500 %)

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
33052	33052	0,00	34,21
31819	31819	0,00	16,84
34391	34391	0,00	41,73
33815	33815	0,00	15,72

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33726	33726	0,00	12,42
31032	31032	0,00	33,19
31633	31633	0,00	72,20
31255	31255	0,00	36,58
33650	33650	0,00	83,63
33652	33652	0,00	81,65
32066	32066	0,00	19,73
31754	31754	0,00	21,88
34177	34177	0,00	19,95
33646	33646	0,00	13,88

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **24.09.2019**
Berichtsnummer **30960-2019-09-24**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Orangenöl	121109-110685BAG90451	30960	40	entfällt
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-119383	31634	120	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Orangenöl	33732-12088	31679	60	entfällt
Taoasis	Grapefruitöl Bio	38755-122181	31781	60	entfällt
Apotheker Bau...	Grapefruitöl Bio	7.99615.16.02	31853	60	entfällt
Taoasis	Blutorangenöl	494J09	33759	40	entfällt
Primavera	Blutorangenöl	00413G25	33761	40	entfällt
Primavera	Orangenöl	00112K25	33805	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 23 505 Spektren aus insgesamt 482 Chargen von 157 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 471 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Orangenöl	43829C-124974	32790	40
Taoasis	Orangenöl	44583A-126780	32902	40
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124468	32979	40
Apotheker Bauer & Cie	Grapefruitöl Bio	7.68413.17.012018-03	33019	40
Primavera	Orangenöl	00149A29	33956	40
Taoasis	Orangenöl	011855A-1538	34105	40
Primavera	Blutorangenöl	00318C26	34175	40
Primavera	Orangenöl	00058G26	34180	40
Primavera	Blutorangenöl	00111H26	34296	31
Primavera	Blutorangenöl	00013A27	34376	40
Primavera	Grapefruitöl Bio	00553M26	34385	40
Primavera	Orangenöl	00729L26	34392	40

- 19910 Spektren aus insgesamt 423 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 31 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-120540	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	40038-123110	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124468	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-127409	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124467	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	47037-1144	2
Taoasis	Grapefruitöl Bio	46701-128853	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	47037-958	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	48566-1955	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	47037-1602	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	AR18-12022-6352	1
Taoasis	Orangenöl	140129-116983	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118141	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118790	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118420	1
Taoasis	Orangenöl	42861A-122532	1
Taoasis	Orangenöl	42861A-121691	1
Taoasis	Orangenöl	122650-123643	1
Bombastus	Orangenöl	298756	1
Bombastus	Orangenöl	302428	1
Taoasis	Orangenöl	43829C-125351	1
Taoasis	Orangenöl	43829C-124155	1
Taoasis	Orangenöl	44583A-128241	1
Taoasis	Orangenöl	45451A-1178	1
Taoasis	Orangenöl	45451A-128935	1
Taoasis	Orangenöl	45441A-1035	1
BerglandSanacorp	Orangenöl	K602772	1
Taoasis	Orangenöl	6193	1
Taoasis	Orangenöl	11855A-3824	1
Taoasis	Blutorangenöl	1AR18M-3519	1

- 4994 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2462 Chargen von 138 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	23 505
Typ B	0	471	0	19 910
Typ C	0	31	0	4994

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 98,7261 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7702 %)	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
31634	31634	0,00	41,51
31781	31781	0,00	45,96
31853	31853	0,00	36,26
31679	31679	0,00	45,25
33805	33805	0,00	44,12
33759	33759	0,00	43,65
33761	33761	0,00	43,03
30960	30960	0,00	43,24

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 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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Himbeer-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30562-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Himbeer-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Himbeer-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Himbeer-Aroma	12054307	30611	40
Caelo	Himbeer-Aroma	15438503	33054	40
Caelo	Himbeer-Aroma	172581	33697	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 114 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- 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	Himbeer-Aroma	11303813	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054311	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054310	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246608	2
Phönix Gotha	Himbeer-Aroma	12246612	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054302	1
Bombastus	Himbeer-Aroma	12246608	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246604	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246612	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246617	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246616	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255502	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255514	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255507	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255510	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115902	1
Noweda	Himbeer-Aroma	14115909	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115909	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115913	2
Caesar/Noweda	Himbeer-Aroma	212m-07020	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115912	1
Caecolo	Himbeer-Aroma	14376103	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14376103	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14376115	4
Caelo	Himbeer-Aroma	14376109	4
Caelo	Himbeer-Aroma	15219102	3
Caelo	Himbeer-Aroma	15438501	7
Rondell Apotheke	Himbeer-Aroma	15438501	1
Caelo	Himbeer-Aroma	15438503	8
Phönix	Himbeer-Aroma	15438506	1
Caelo	Himbeer-Aroma	16126605	5
Caelo	Himbeer-Aroma	16126602	3
Caelo	Himbeer-Aroma	16126606	2
Caelo	Himbeer-Aroma	16126609	3
Kehr	Himbeer-Aroma	16126609	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187202	4
Caelo	Himbeer-Aroma	16126611	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187205	4
Caelo	Himbeer-Aroma	17187209	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187201	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187212	6
Caelo	Himbeer-Aroma	17258103	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187213	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17258101	4
Caelo	Himbeer-Aroma	17258102	3
Kehr	Himbeer-Aroma	17187209	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17258107	2
Caelo	Himbeer-Aroma	17258106	2
Phoenix	Himbeer-Aroma	17258106	1
Caelo	Himbeer-Aroma	18074307	3
Caelo	Himbeer-Aroma	18074302	3
Fagron	Himbeer-Aroma	18074307	1
Caelo	Himbeer-Aroma	18249907	1
Caesar & Loretz GmbH	Himbeer-Aroma	18249910	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Himbeer-Aroma	18249907	1

- 4911 Spektren von 438 *Apo-Ident*-Kunden aus 2447 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	117	3	20 261
Typ C	0	112	2	4911

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7685 %)	98,2456 % (> 95,6140 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31171	31171	0,00	62,46
31396	31396	0,00	66,66
33222	33222	0,00	74,22

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrophile Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30634-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrophile Salben; Abitima[®] clinic Gesichtscreme; Abitima[®] clinic Körpercreme; Allergika[®] – Basiscreme; Asche Basis[®] Creme; Asche Basis[®] Lotio; Basiscreme Nature; Basiscreme Taoasis; Dermat-test Basis Salbe; Dermatop[®] Basiscreme; DMS[®]-Basiscreme Classic; DMS[®]-Basiscreme High Classic; DMS[®]-Basiscreme High Classic Plus; Eucerinum O/W-Grundlage; Eucerinum W/O-Grundlage; Excipial[®] Hydrocreme; Excipial[®] Lipocreme; Excipial[®] U Lipolotio; Excipial[®] U10 Lipolotio; Fabitop[®] Basis Creme; Hans Karrer Lipocreme MikroSilber; Hans Karrer Lipolotion MikroSilber; Linola[®] Hautmilch; Lipoderm[®] Lotion; Neribas[®] Creme; Neuroderm[®] Pflege Lotio; Neuroderm[®] Pflegecreme

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	30634	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	K057	30635	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	03117A	30713	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S041214.1	30722	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	I013	30725	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	I011	30726	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	M042	30732	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	M021	30733	60	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	22197A	30775	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	21042A	30828	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	46820	30845	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	31230108WA	30993	40	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	121205-2276	31041	100	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	31050	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	110712	31058	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	051112	31061	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	N025	31066	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	N031	31067	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	24049A	31068	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S041204.1	31070	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	M065	31072	40	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	6RWW2	31082	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24220A	31085	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	N017	31088	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	N013	31089	40	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	31095	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S021307.1	31102	40	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	130124-3021	31115	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basisc...	3F031A	31234	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L010K13	31236	70	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	N085	31280	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	N047	31281	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L026G13	31307	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L032A14	31308	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L014L13	31309	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	433240	31511	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	R011	31520	60	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	R023	31535	60	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Gr...	41830108WA	31539	60	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	GWWL3	31576	60	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	141222-4350	31578	60	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	251115	31627	60	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15003	31730	60	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S101428.1	31761	60	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031505.1	31772	60	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L034H15	31869	60	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L041K15	31870	60	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15008	31873	60	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	511750	31874	60	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	180317	31950	60	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basisc...	5F056A	32177	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L003L15	32178	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	53430208WA	32767	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L003H16	32916	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	070915	32997	40	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	121217	33039	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15003	33194	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15005	33195	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	T081	33207	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	T052	33208	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Gr...	64030208WA	33213	40	entfällt
Fontapharm	Fabitor [®] Basis C...	GLWD5	33221	40	entfällt
Galderma Labo...	Excipial [®] U Lipo...	T122	33270	40	entfällt
Galderma Labo...	Excipial [®] Lipocr...	V051	33636	40	entfällt
Allergika	Allergika [®] – Bas...	11/082022	33668	40	entfällt
Allergika	Allergika [®] – Bas...	10/082022	33669	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	64082A	33737	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	161464	33793	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L009K17	33968	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	331017	33969	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	707930	34043	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S071706.1	34044	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	18002	34117	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	18005	34119	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	83730208WA	34359	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	170180	34360	40	entfällt

Validierungsproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3470 Spektren von 76 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 73 verschiedenen Chargen.
- 20 495 Spektren aus insgesamt 419 Chargen von 135 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierungsspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 2220 Spektren von 56 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	072013	30736	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	120911	30737	40
Fontapharm	Fabitor [®] Basis Creme	GRWW1	30835	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	I013	30836	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	070615	31053	20
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	N017	31276	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N013	31277	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	231115	31288	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32179	40
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	32715	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiscreme	5F057A	32717	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32723	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S111514.1	32740	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	16005	32753	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	606430	32765	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	32788	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L003H16	32789	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	32826	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L018D16	32827	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S051612.1	32905	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S051612.1	32906	40
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	32926	40
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63351A	32928	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	32944	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	32945	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32998	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	040116	32999	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipocreme MikroS...	17001	33196	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipocreme MikroS...	16002	33197	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	T122	33204	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Lipolotio	T072	33205	40
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	33212	40
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V012	33248	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	609202	33258	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] U Lipolotio	T122	33269	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S081610.1	33286	40
Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01FX3	33289	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] U Lipolotio	V011	33298	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L037K16	33433	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L037K16	33434	40
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63354A	33435	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	33629	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] Lipocreme	V051	33637	40
Allergika	Allergika [®] – Basiscreme	09/072022	33670	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	040116	33791	40
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	33850	40
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GLWD4	33869	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	33922	40
Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01X64	33951	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiscreme	7F069A	33966	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Lipolotio	50393	33980	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	50235	33982	40
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V042	33985	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	260820	34032	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	18004	34118	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	150818	34363	40

- 18 161 Spektren aus insgesamt 390 Chargen von 179 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1389 Spektren von 192 *Apo-Ident*-Kunden aus 661 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 609 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
BDF / Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	2
Beiersdorf/Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf/Anzag	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	4
BeiersdorfPhoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108wa	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	3
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	5
Beiersdorf AG/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	1
Beiersdorf/Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
eucerinum	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	41839108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	2
Beiersdorf/ Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	418301087WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108wa	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	3
BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	1
Ph.Eur.8.0	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
Beiersdor	Eucerinum W/O-Grundlage	541830108WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
BDF / Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
Gehe/Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	4
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	7
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108wa	1
Noweda/BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24072015A	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108wa	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	516301328wa	1
Beiersdorf/ Vedono	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Rondell Apotheke	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	3
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	4
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Beiersdorf / Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	4
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	2
Beiersdorf/Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf/ Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	2
Allianz Healthcare	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108wa	1
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	4
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	5
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108VVA	1
Beiersdorf / Alliance h. . .	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	726300108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Alliance Hea. . .	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108Wa	1
Beiersdorf / Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf/Alliance	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Sanacorp/Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf/Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	2
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Ichthyol-Gesellschaft	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	83730208WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	3730208WA	1
Caelo	Fabitop [®] Basis Creme	GWWL1	1
Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW5	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW4	1
Gehe	Fabitop [®] Basis Creme	GRWW2	6
jenne artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWWW5	1
Jenne	Fabitop [®] Basis Creme	GWWL1	1
Phönix/Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GRWW2	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD2	9
Caelo	Fabitop [®] Basis Creme	glwd2	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD2x2	1
Fontapharm/Gehe	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD4	1
Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD4	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD5	1
Phoenix/Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD5	3
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD3	2
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	101601	1
THC/Noweda	Fabitop [®] Basis Creme	1016022	1
Spangropharm	Fabitop [®] Basis Creme	1016022	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum O/W-Grundlage	2483030308WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	13730308WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	319030108WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	31930108WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum O/W-Grundlage	31930108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf/AHD	Eucerinum O/W-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf AG/Noweda	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	3
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	61130108WA	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Beiersdorf/VDL	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Beiersdorf/AHD	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum O/W-Grundlage	80230108WA	1
Intendis GmbH	Neribas [®] Creme	24089A	1
Chiesi / Gehe	Neribas [®] Creme	32097A	1
Intendis / Gehe	Neribas [®] Creme	21076A	1
Jenapharm / Gehe	Neribas [®] Creme	34104C	1
Jenapharm	Neribas [®] Creme	33100C	1
Intendis / Sanacorp	Neribas [®] Creme	24105A	1
Jenapharm/Alliance	Neribas [®] Creme	YY000C3	1
Jenapharm/Alliance	Neribas [®] Creme	YY001HS	1
Bayer/ Sanacorp	Neribas [®] Creme	YY002L6	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Creme	YY005HT	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Creme	YY006KY	1
Phönix / Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01FX3	1
GP Grenzach Produktion/P...	Neribas [®] Creme	YY01673	1
Caelo	Neribas [®] Creme	yyo18ff	1
Caelo	Neribas [®] Creme	YY01X64	1
Spirig/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	M065	4
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig Pharma AG	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig/AHD	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig/AHD	Lipoderm [®] Lotion	LOTN041	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	R011	2
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R011	4
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R023	8
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	LOTR011	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	R023	2
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R044	3
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	R044	2
Galderma/Kehr	Lipoderm [®] Lotion	S021	2
Spirig/AllianceHC	Lipoderm [®] Lotion	S021	3
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	S021	1
Galderma/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	S041	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	S041	2
Galderma/AllianceHC	Lipoderm [®] Lotion	T011	2
Jenne	Lipoderm [®] Lotion	T011	1
Spirig Pharma/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	T043	2
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	T011	1
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V012	1
SpirigPharm/Noweda	Lipoderm [®] Lotion	LOT50932	1
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	169310	1
Chisi	Asche Basis [®] Creme	23203A	1
Anzag	Asche Basis [®] Creme	23204A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	23204A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	24215A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	24221A	4
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	24218A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	23213A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24214A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24219A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24220A	2
Ichthyol/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	24214A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31223A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	23206A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	22196A	1
Chiesi/Ebert	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31227A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	31226A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31225A	1
chiesi / Jenne	Asche Basis [®] Creme	31227a	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	31227A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31230A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
All.Heal./Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24218A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31228A	2
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	31227A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	31225A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	32234A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	31228A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	31227A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	14178A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31231A	2
Phönix	Asche Basis [®] Creme	32234A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32235A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	31232A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32233A	4
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	32235A	1
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31232A	1
Chiese	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Euro OTC	Asche Basis [®] Creme	3229A	1
Chiesi/ phoenix	Asche Basis [®] Creme	33239A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	33238A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24217A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	33242A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33246A	1
Alliance Healthcare	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Alliance Healthcare	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	33238A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Lamotte / Gehe	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	33246A	2
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33243A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	34247A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	33246A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34249A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	34248A	1
Chiesi GmbH / Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34251A	3
Chiesi/V.d.L.	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	34253A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34248A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	34249A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33239A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41258A	2
Chiese	Asche Basis [®] Creme	41259A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	34252A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	41259A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	41258A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	41260A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41260A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42270A	1
CHiesi	Asche Basis [®] Creme	41264A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	42268A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	41262A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	41265A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	41260A	1
Chiesi/	Asche Basis [®] Creme	41266A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	30102014A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42272A	1
Anzag/ Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42269A	1
Anzag/ Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Anzag/ Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	42272A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42271A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	42275A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	41265B	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	43281A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43280A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	42271A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	43280A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42275A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43278A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	43278A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43279A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	43283A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43287A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	43282A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	44288A	1
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	44290A	4
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	51292A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51300A	4
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	51294a	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51294A	1
Chiesi / Phoenix	Asche Basis [®] Creme	51300A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51296A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	51301A	1
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51296A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51305A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52306A	3
noweda/chiesi	Asche Basis [®] Creme	52306A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52307A	2
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	51305A	3
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52323a	1
Chiesi / Phoenix	Asche Basis [®] Creme	52323A	2
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	52323A	4
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	52314A	1
Gehe-Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52308A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52308A	3
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	52319A	1
Chiesi/Sanacorp WE:06.0...	Asche Basis [®] Creme	52317A	1
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52318A	1
Chiesi,Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme		1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52318a	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52318A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52309A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52322A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52322A	1
Chiesi,Gehe	Asche Basis [®] Creme		1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53331A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53326A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52310A	2
Phoenix	Asche Basis [®] Creme	53331A	1
Chiesi/Phönix WE:27.05...	Asche Basis [®] Creme	52309A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	53331A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Chiesi / Phoenix WE: 06...	Asche Basis [®] Creme	53325A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53330A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	54332A	2
Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme	20160727Ma4	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	61335A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	53330A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Creme	54332A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Creme	53327A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	61338A	1
WE:Phönix28.07.2016 E...	Asche Basis [®] Creme	61336A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61337A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Euro OTC	Asche Basis [®] Creme	61337A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61338A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61341A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61340A	1
WE: Phoenix 23.09.2016 ...	Asche Basis [®] Creme	61339A	1
WE: Phoenix 07.10.2016 ...	Asche Basis [®] Creme	61340A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	62343A	3
Chiesi GmbH/Gehe	Asche Basis [®] Creme		2
WE Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	61341A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63354A	1
PHÖNIX	Asche Basis [®] Creme	62343A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63347A	5
PhönixWE:3.02.2017 EK...	Asche Basis [®] Creme	63350A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	63350A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	61333A	1
Chiesi//Phönix	Asche Basis [®] Creme	63354A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63350A	1
Sanacorp WE 20.02.17 -7...	Asche Basis [®] Creme	63351A	3
Fagron	Asche Basis [®] Creme	63353A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63355A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64357A	3
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	170421AB/63353A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64358A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170420AB/63353A	1
Dr. Wolff	Asche Basis [®] Creme		1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	64358A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64360A	2
Phoenix WE 13.04.17 -7,...	Asche Basis [®] Creme	63353A	2
Chiesi/Phönix WE:19.05...	Asche Basis [®] Creme	64357A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170601ABC/64357A	1
Kremer	Asche Basis [®] Creme	71367A	3
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170628ABC/64362A	1
Chiesi/Phönix WE:20.06...	Asche Basis [®] Creme	64362A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64362A-20170704Ma4	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170706ABC/64361A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	63356A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	64363A	2
Sanacorp EK:8,07 EUR...	Asche Basis [®] Creme	64363A	1
Sanacorp EK:8,07 EUR...	Asche Basis [®] Creme	64364A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170816AB/64364A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	64364A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	20170829Ma4	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170927AB/71370A	1
phönix WE: 28.08.17 EK...	Asche Basis [®] Creme	64365A	2
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171025AB/71371A	1
Wolff/Gehe	Asche Basis [®] Creme	71366A	1
Wolff/Gehe	Asche Basis [®] Creme	64365A-20171106Ma10	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	71371A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	71374A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	71368A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	71370A	1
chiesi-	Asche Basis [®] Creme	71372A20171127Ma13	1
Phoenix WE: 09.10.17 50...	Asche Basis [®] Creme	71368A	1
Phoenix WE: 08.11.17 10...	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	171211AB/72376A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	72376A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171215ABC/72376A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	64360A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	71371A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171228ABC/72376A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	72377A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	72380A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	180112ABC/72378A	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	71374A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	73386A	1
Sanacorp W.E: 02.02.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72377A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	180219AB/72379A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	72385A	1
chiesi gmbh	Asche Basis [®] Creme	72380A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	72379A	1
Insel	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	72379A	1
Sanacoro W.E:01.03.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72379A	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacoro W.E:01.03.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	180322AB/72382A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	72383A	1
Sanacorp /100ml	Asche Basis [®] Creme	72382A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	72381A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	73387A	2
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	72383A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	73389A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	74391A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	74390A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	73388A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74390A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	74392A	1
Chiesi/Insel	Asche Basis [®] Creme	74391A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74393A	1
Chiesi-Fa.Gehe 19.6.18	Asche Basis [®] Creme	74391A-20180830Ma7	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74392A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
chiesi-	Asche Basis [®] Creme	72376A-20180830Ma8	1
Chiese / Gehe	Asche Basis [®] Creme	74392A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Hedinger	Asche Basis [®] Creme	74398A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	74398A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74398A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81399A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81400A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81401A	4
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	81400A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Creme	74396A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Creme	81400A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	81402A	3
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme	81401A-A20190115Ma11	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	81402A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81402A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	81401A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	82407A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	83411A	1
chiesi gmbh	Asche Basis [®] Creme	82410A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	82407A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	84417A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	83416A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	82409A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	84424A	2
Chiesi GmBH/ Alliance H. ...	Asche Basis [®] Creme	83415A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	83413A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	84423A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	84422A	1
infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Sanacorp	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		6
InfectoPharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		5
Noweda	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Bombastus	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Kehr	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Gehe	Neuroderm [®] Pflegecreme	S0315081	1
Infectopharm/Fiebig	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Phönix	Neuroderm [®] Pflegecreme		4
Caelo	Neuroderm [®] Pflegecreme		4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neuroderm [®] Pflegecreme	6051801	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	K013	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M014	2
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N013	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTM041	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M034	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M041	2
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	M012	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	813993/09	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
Sanacorp	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN011	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	N034	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	LON014	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M015	1
Sanacorp	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Phönix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N034	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Alliance/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N034	2
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N044	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N044	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	No14	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	2
Spierig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN034	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN043	1
Spirig /Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN044	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R013	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R013	2
Spierig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTR013	1
Spirig Pharma AG/GEHE	Excipial [®] Hydrocreme	R011	1
Spirig / Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Spirig Pharma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme		1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N045	2
AHD	Excipial [®] Hydrocreme	R011	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R014	2
Caelo	Excipial [®] Hydrocreme	R045	1
Spirig Pharma AG	Excipial [®] Hydrocreme	813993/12	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	S025	6
Spierig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	R014	1
Spirig/Fiebig	Excipial [®] Hydrocreme	N013	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S024	2
Galderma/Alliance Healt...	Excipial [®] Hydrocreme	S025	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	so25	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	LOTR031	2
Galderma/ Sana	Excipial [®] Hydrocreme	S025	1
Galderma/ Sana	Excipial [®] Hydrocreme	S024	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	R031	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	s025	1
Spirig Pharma/ G	Excipial [®] Hydrocreme	S053	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	S054	2
Gehe, Galderma Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R031-20160615Ma7	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fa.Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	20160727Ma3	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	S045	1
Jenne	Excipial [®] Hydrocreme	S041	1
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	T012	2
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	T011	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme		3
Phoenix/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	T012	1
Noweda/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	T091	2
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	T052	1
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	V011	2
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	170420EH/LOTT012	1
Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	1120114	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	170706EH/LOTT091	1
Galderma/Ebert	Excipial [®] Hydrocreme	V041	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	V042	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V042	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	To52-20171127Ma11	1
Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	180319EH/LOTV051	1
Galderma/ Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] Hydrocreme	V031	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	LOTV051	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V071	1
Caelo	Excipial [®] Hydrocreme	V071	2
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	V061	1
Chiesi/Phoenix	Excipial [®] Hydrocreme	LOTV071	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	V041-20180619Ma8	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	LOTV071	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V072	2
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	LOTV072	1
Gladerma/Ebert	Excipial [®] Hydrocreme	V072	1
Galderma-Spirig,Gehe 14...	Excipial [®] Hydrocreme	V061-20180830Ma11	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	50782	2
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	50634	2
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	50235	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	50564	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	50235-E20190115Ma10	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M016	4
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M041	4
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	K021	1
Sanacorp	Excipial [®] Lipocreme	M027	1
Spirig/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	4622	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	M041	2
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	2
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
Spirig/Phoenix	Excipial [®] Lipocreme	M042	2
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	M042	3
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	N018	3
Sanacorp	Excipial [®] Lipocreme	LOTN016	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	N018	2
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M042	2
Alliance Healthcare	Excipial [®] Lipocreme	M045	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N018	4
Alliance Healthcare	Excipial [®] Lipocreme		1
Spirig Pharma AG	Excipial [®] Lipocreme	M042	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	N018	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N021	5
Spirig /Gehe	Excipial [®] Lipocreme	LOTN021	2
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	N021	1
Spirig /Gehe	Excipial [®] Lipocreme	LOTRO12	1
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	R012	4
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	LOTN021	2
Gehe	Excipial [®] Lipocreme	N061	1
Anzag/ Chiesi	Excipial [®] Lipocreme	LOTRO12	2
spirig	Excipial [®] Lipocreme		1
Spirig Pharma AG/GEHE	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Spirig Pharma AG/Allian. . .	Excipial [®] Lipocreme	N018	1
Spirig Pharma Europe GmbH	Excipial [®] Lipocreme	R026	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	R012	3
Spirig /Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N061	3
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	N061	2
Spirig/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R026	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R026	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	ro26	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R026	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R035	2
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R042	9
Spirig/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R042	2
Wolff	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	S023	8
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	LOTSo23	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	r042	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Galderma/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S011	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Phönix/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Gehe/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	LOTS031	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	R011	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	s023	6
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T021	8
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	S031	9
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	9031	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	t022	5
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	LOTS032	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T022	4
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T021	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T061	2
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T021	5
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Lipocreme	T061	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	170420EL/LOTT021	1
Galderma/Phönix WE: 03...	Excipial [®] Lipocreme	LOTV012	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	LOTV041	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	171819E/LOTT021	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	v042	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	V091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	180208L/L0TV091	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	V112	3
Galmeda Noweda	Excipial [®] Lipocreme	180504EL/L0TV112	1
Noweda/ Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V112180607EL	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	50567	1
galderma	Excipial [®] Lipocreme	L0T50627	1
Galderma /AHD	Excipial [®] Lipocreme	50567	3
Galderma /AHD	Excipial [®] Lipocreme	8769004	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M102	2
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	M091	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	M085	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M146	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M182	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TK131	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	M142	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	M182	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TN013	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	N032	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N013	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N041	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	N041	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N058	3
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	M134	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	N058	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N086	1
Fischar	Excipial [®] U Lipolotio	L0TN085	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	lotno86	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	N105	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N086	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N123	1
Spirig / Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	R041	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	N061	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	R037	1
Galderma / Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R086	1
Galaderma	Excipial [®] U Lipolotio	R072	1
Fagron	Excipial [®] U Lipolotio	N168	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R111	1
Spirig/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R156	2
Spirig/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R146	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R167	2
Gehe-Spring	Excipial [®] U Lipolotio	L0TR167	1
Galderma (Spirig Pharma...)	Excipial [®] U Lipolotio	R061	1
Galderma/Spirig Pharma AG	Excipial [®] U Lipolotio	L0TR187	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	s017	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R168	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	R171	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	R047	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	R167	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S064	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	R189	1
Galderma, Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS042	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	S071	1
Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	R261	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S091	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	R186	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	R262	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S091	1
Galderma/Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	S206	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S017	1
Spirig (Galderma)/ G	Excipial [®] U Lipolotio	S123	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R171	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S138	2
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S142	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R172	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S137	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	S203	1
Kehr/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T029	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	S122	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S147	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	T029	2
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S148	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS081	1
galderma/G	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS202	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S132	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S143	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	S206	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] U Lipolotio	T057	1
PHÖNIX	Excipial [®] U Lipolotio	T063	1
Phoenix WE 16.01.17 EK...	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS122	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T056	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	L0TT085	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170420EUL/L0TS204	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	T156	2
Spirig/Fiebig	Excipial [®] U Lipolotio	S143	1
Galderma / Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	T073/170522EUL	1
Galderma/Alliance Healt...	Excipial [®] U Lipolotio	T121	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170518EUL/L0TT073	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T125	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170316EL/L0TT073	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	L0TT057	1
Galderma/ Alliance	Excipial [®] U Lipolotio	T115	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	V011	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	V041	1
Galderma/ NOWEDA	Excipial [®] U Lipolotio	V082	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170906EL/T072	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	3717E-03749	1
Spirig/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	V038	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V082	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	T156	2
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	V041	1
Euro/ Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	4417A-03749	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V053	1
Gehe/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	LotV011	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TV121	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	V061	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	V101	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V141	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V153	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V159	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	V011	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V053	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	LotV137	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	LoTV143	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	L0T50450	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	V121	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	V143	1
Fiebig/DR.Wolf	Excipial [®] U Lipolotio	V028	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	LOT50450	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	50450	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	50450	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	50346	1
Fagron	Excipial [®] U Lipolotio	V081	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	50691	1
Galderma /AHD	Excipial [®] U Lipolotio	169853	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	270918A	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	50450	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	169838	1
Galderma /Fiebig	Excipial [®] U Lipolotio	170615	2
Spirig / Galderma / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	170615	1
Spirig / Galderma / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	169010	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U10 Lipolotio	M025	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	173469	1
Galderma	Excipial [®] U10 Lipolotio	LOT50679	1
Abitima	Abitima [®] clinic Körpercreme	52015/051112	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	70512	1
Roche/AHD	Abitima [®] clinic Körpercreme	142620	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	51112	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	210612	1
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	20912	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	20912	2
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	51112	1
Actavis/Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	12015/110/12	1
Actavis/ Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	112015	1
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	2
Actavis / Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
actavis/ebert	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	2
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	1
Astellas Pharma	Abitima [®] clinic Körpercreme	190213	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	350313	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	70513	1
A.H.D.	Abitima [®] clinic Körpercreme	260515	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	31114	2
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	81013	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	31015	1
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	10915	4
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	31015	2
Actavis Group PTC	Abitima [®] clinic Körpercreme	260515	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	121115	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	21015	1
GEHE	Abitima [®] clinic Körpercreme	100116	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	32018	1
GEHE	Abitima [®] clinic Körpercreme	331017	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	110517	1
Puren Pharma/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	90118	1
Caelo	Abitima [®] clinic Körpercreme	40116	1
Balkanpharma	Abitima [®] clinic Körpercreme	90118	2
Puren Pharma GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	131118	2
Puren Pharma GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	13118	1
Sanacorp	Dermatest Basis Salbe	70615	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
P&M Cosmetics/Anzag	Dermatest Basis Salbe	122631	1
P&M	Dermatest Basis Salbe	241115	1
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	210915	1
Leyh GmbH	Dermatest Basis Salbe	121217	1
Caelo	Dermatest Basis Salbe	121217	1
P&M Cosmetics/Alliance ...	Dermatest Basis Salbe	152241	1
p&m cosmetics/gehe	Dermatest Basis Salbe	200419	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Lotio	23047A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Lotio	24049A	1
Chiesie/Anzag	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Lotio	33056A	2
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	33055A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	333056A	2
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Chiese	Asche Basis [®] Lotio	41060A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Lotio	34058A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	41059A	1
Chiesi/ Phönix	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	52069A	1
gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Gehe20.10.15	Asche Basis [®] Lotio	52070A	1
Chiesi GmbH / Phönix	Asche Basis [®] Lotio	51067A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	52070A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53071A	3
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	53071A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	53071A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53072A	2
Chiesi GmbH/Gehe	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Chiesi/Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	53075A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	53073A	2
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Gehe Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A-20160615Ma5	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53074A	1
Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	20160727Ma5	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	61076A	2
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	53074A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Lotio	61077A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	61077A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	63078A	1
Chiesi/E+J	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63078A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63079A	2
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Noweda	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	71083A	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	73086A-20180206Ma8	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	64082A-20180112Ma3	1
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	71084A	3
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	73087A-20180206Ma9	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	73086A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	73087A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	75085A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	73088A	2
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	73089A	1
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	73087A	2
Chiesi-Fa.Gehe 19.7.18	Asche Basis [®] Lotio	74090A-20180830Ma10	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	82093A-A20181115Ma1	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	82094A	1
chiesi	Asche Basis [®] Lotio	84095A	1
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	84095A	1
Actavis / Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	142371	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148496	2
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	146735	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148495	1
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148024	1
Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	146735	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148495	1
Phoenix/actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148460	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150202	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150203	2
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148503	1
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	149666	2
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150237	1
Fagron	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150204	1
Actavis/GEHE	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148051	1
Persano/Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	57792	1
actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	159274	2
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161468	2
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	160670	1
actavis group	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161468	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161423	1
Actavis / Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161904	3
Actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	164225	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	150219-4350	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	160201-6027	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	150326-5079	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170110-6322	1
Caelo	Basiscreme Taoasis	170110-6322	1
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	170317-7031	3
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	170517-7100	2
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170317-7031	1
/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	180718-7100	4
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	1807187100	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170517-7100	1
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	171127-7290	10
Caelo	Basiscreme Taoasis	171127-7290	1
Bombastus	Basiscreme Taoasis	180307	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	171127-7290	1
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	180924-8114	1
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	180515-8030	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	181204-8333	1
Sanofi / Gehe	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi Aventis	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi/Anzag	Dermatop [®] Basiscreme	5F051A	1
Sanofi/Phönix	Dermatop [®] Basiscreme	5F051A	1
Sanofi/Gehe	Dermatop [®] Basiscreme	4F050A	1
Sanofi/Anzag	Dermatop [®] Basiscreme	5F056A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basiscreme	5F056A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
KOKO	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
Caelo	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L010J15	1
KOKO GmbH & Co. KG	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L054B16	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L030L16	3
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L010E17	10
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L019H17	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L019H17	5
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L033J17	3
Caelo	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L047I17	4
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L008K17	5
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031D18	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	1028c18	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L042E18	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	1053f18	3
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L050I18	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme Classic	L005A14	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	1
Koko GmbH&Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L038J16	1
koko GmbH EK: EUR 38,30 /...	DMS [®] -Basiscreme Classic	L008F17	1
KOKO GmbH & Co. KG	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L018D16	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L035F17	1
Hans Karrer / Anzag	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	16004	1
Hans Karrer/Gehe	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	17002	20
Allergika Pharma GmbH	Allergika [®] – Basiscreme		1

- 3636 Spektren von 429 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 119 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	3470	0	20 495
Typ B	0	2115	105	17 466
Typ C	0	1292	97	3611

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 99,8271 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9469 %)	95,2703 % (> 95,1351 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8295 %)	93,0166 % (> 92,8006 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31578	31578	0,00	30,13
31050	31050	0,00	42,73
31095	31095	0,00	44,81
30726	30726	0,00	36,42
31576	31576	0,00	49,07
30828	30828	0,00	22,20
31068	31068	0,00	26,45
31307	31307	0,00	15,23
31627	31627	0,00	18,35
33737	33737	0,00	23,23
31950	31950	0,00	18,82
33668	33668	0,00	44,17
33039	33039	0,00	18,87
33669	33669	0,00	42,38
32916	32916	0,00	38,95
33968	33968	0,00	38,79
31309	31309	0,00	37,97
30722	30722	0,00	35,64
32178	32178	0,00	34,76
31102	31102	0,00	44,12
33221	33221	0,00	34,38
31761	31761	0,00	41,71
31072	31072	0,00	36,13
31089	31089	0,00	42,63
31535	31535	0,00	32,19
30725	30725	0,00	48,58
33208	33208	0,00	41,85
31070	31070	0,00	18,79
31772	31772	0,00	19,47
31082	31082	0,00	50,08
30713	30713	0,00	44,38
30775	30775	0,00	54,11
31085	31085	0,00	54,13
33194	33194	0,00	30,68
31067	31067	0,00	34,68
33195	33195	0,00	32,09
33270	33270	0,00	37,44
34117	34117	0,00	30,95

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31088	31088	0,00	47,36
30993	30993	0,00	43,48
31520	31520	0,00	49,74
32767	32767	0,00	38,94
31873	31873	0,00	25,49
33207	33207	0,00	44,94
34359	34359	0,00	41,70
33636	33636	0,00	45,23
30733	30733	0,00	31,26
31066	31066	0,00	28,68
30732	30732	0,00	37,47
31281	31281	0,00	28,28
30635	30635	0,00	33,11
31280	31280	0,00	39,78
33793	33793	0,00	16,34
31539	31539	0,00	22,58
34360	34360	0,00	16,21
33213	33213	0,00	27,21
34044	34044	0,00	21,29
31730	31730	0,00	26,73
31058	31058	0,00	34,90
34119	34119	0,00	23,05
31061	31061	0,00	39,42
32997	32997	0,00	38,27
33969	33969	0,00	39,03
30845	30845	0,00	16,05
31869	31869	0,00	14,84
31115	31115	0,00	33,24
30634	30634	0,00	37,91
31041	31041	0,00	19,24
31511	31511	0,00	45,81
31236	31236	0,00	31,81
31874	31874	0,00	47,19
31308	31308	0,00	39,62
34043	34043	0,00	45,65
31870	31870	0,00	35,87
31234	31234	0,00	32,84
32177	32177	0,00	31,21

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Immortelleöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30450-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Immortelleöl; Oleum helichrysum italicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Immortelleöl	L24113D-113148BAG90451	31138	40	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	L24415DN-122092BAG90451	32069	60	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	114717DNJ-137	33727	40	entfällt
Primavera	Immortelleöl	00324A27	34383	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Immortelleöl	L17716DN-126770	32975	40
Taoasis	Immortelleöl	L17716DN-124955	33021	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Immortelleöl	L03111DN	1
Taoasis	Immortelleöl	L38914DN-118878	2
Taoasis	Immortelleöl	L14717DNJ-132	1
Taoasis	Immortelleöl	L14717DNJ-3017	1

- 5020 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2488 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	5	0	5020

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7819 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31138	31138	0,00	24,73
32069	32069	0,00	19,85
33727	33727	0,00	29,29
34383	34383	0,00	28,82

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ingweröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30451-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ingweröl; Oleum zingiber officinalis; Zingiber officinalis oleum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ingweröl	130114-110686BAG90451	30958	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	40592A-112718BAG90451	31142	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	1431020-124656	32270	40	entfällt
Primavera	Ingweröl	00552A27	34407	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ingweröl*.
- 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
Bombastus	Ingweröl	300690	32569	40
Bombastus	Ingweröl	300690	33014	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ingweröl	6454-92725	1

- 5024 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	1	0	5024

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8380 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32270	32270	0,00	28,65
31142	31142	0,00	18,41
30958	30958	0,00	19,85
34407	34407	0,00	30,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamille, blau (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33811-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamille, blau (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Kamille, blau (e...	00888G25	33811	40	entfällt
Taoasis	Kamille, blau (e...	934	33825	30	entfällt
Taoasis	Kamille, blau (e...	2132-1981	33952	40	entfällt
Primavera	Kamille, blau (e...	00715L25	33963	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 815 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamille, blau (etherisches Öl)	100477-850	33824	40
Taoasis	Kamille, blau (etherisches Öl)	934	33825 [†]	10
Primavera	Kamille, blau (etherisches Öl)	00139C26	34167	40

- 20 291 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	23 815
Typ B	0	67	23	20 291
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	74,4444 % (> 71,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33811	33811	0,00	50,05
33963	33963	0,00	50,70
33825	33825	0,00	22,52
33952	33952	0,00	24,65

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamillenöl, marokkanisch
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30844-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, marokkanisch; Oleum ormenis multicaulis; Ormenis multicaulis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kamillenöl, maro...	140124-116959	31579	60	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, maro...	6121017-122184	31841	60	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, maro...	1629-124596	32269	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6982-1074109BAC90451	30844	40
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	1629-125295	32480	40
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	1814-126707	33020	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6159-93239	1
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6631-104465	1

- 5023 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	112	8	20 261
Typ C	0	1	1	5023

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	93,3333 % (> 90,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8030 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32269	32269	0,00	50,63
31579	31579	0,00	38,44
31841	31841	0,00	40,53

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamillenöl, röm.
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31254-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, röm.; Oleum anthemis nobilis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kamillenöl, röm.	34561-112874	31254	40	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119823	31686	60	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, röm.	2033-843	33989	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kamillenöl, röm.*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	32796	40
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	32978	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 19 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-116753	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-118138	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1511-122183	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119451	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-121467	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1638-123706	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1930-126600	7
Taoasis	Kamillenöl, röm.	2033-3091	5

- 5006 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2483 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	72	8	20 301
Typ C	0	19	0	5006

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	90,0000 % (> 86,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7716 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31254	31254	0,00	36,96
31686	31686	0,00	36,88
33989	33989	0,00	34,65

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Karottensamenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31555-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Karottensamenöl; Oleum daucus carota

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Karottensamenöl	937-117443	31555	60	entfällt
Taoasis	Karottensamenöl	1775-125361BAG90451	32812	40	entfällt
Taoasis	Karottensamenöl	3496IN-K08	34282	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Karottensamenöl	26058-119083BAG90451	31636	60
Taoasis	Karottensamenöl	1775-125361BAG90451	33203	40
Taoasis	Karottensamenöl	2037	33995	40

- 20 241 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Karottensamenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Karottensamenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	140	0	20 241
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31555	31555	0,00	34,56
34282	34282	0,00	59,34
32812	32812	0,00	65,15

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kreuzkümmelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30449-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kreuzkümmelöl; Oleum cuminum cyminum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Kreuzkümmelöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kreuzkümmelöl	130910-113031BAG90451	31141	40	entfällt
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32267	40	entfällt
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32904	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32266	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	2016109952-127656	33841	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	2016109952-128855	33873	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kreuzkümmelöl	24081-106027	1
Taoasis	Kreuzkümmelöl	121217-111221	1
Taoasis	Kreuzkümmelöl	104723-298	1

- 5022 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2489 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	2	1	5022

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7913 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31141	31141	0,00	146,21
32267	32267	0,00	144,09
32904	32904	0,00	149,25

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	La Roche-Posay Cold Cream Naturel
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30829-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Cold Cream Naturel

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54J01P	30829	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54K31P	31074	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54LN1P	31765	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M51P	33262	40
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54P61P	33984	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M91P	1
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M11P	1
Mea-SanacorpWE10.02.201...	La Roche-Posay Cold Cream Na...	L0T54M91P	1
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M01P	1

- 5021 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2488 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	4	0	5021

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7854 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30829	30829	0,00	79,64
31074	31074	0,00	83,10
31765	31765	0,00	82,17

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	La Roche-Posay Toleriane
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30827-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Toleriane

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54J901	30827	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54K500	31094	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54N201	32563	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Toleriane	54N600	32759	40
La Roche-Posay	La Roche-Posay Toleriane	54P401	33983	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Roche/AHD	La Roche-Posay Toleriane	54J800	1
Caelo	La Roche-Posay Toleriane	54J500	1
Gehe	La Roche-Posay Toleriane	54P802	4
Roche Posay/Gehe	La Roche-Posay Toleriane	54R1011	1

- 5018 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2488 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *La Roche-Posay Toleriane* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Toleriane* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	7	0	5018

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7779 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30827	30827	0,00	31,27
31094	31094	0,00	24,34
32563	32563	0,00	28,91

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lachsöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33088-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lachsöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lachsöl	170345	33088	40	20170213*
Caelo	Lachsöl	173079	34225	40	20171116*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lachsöl*.
- 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	Lachsöl	182524	34341	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 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.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lachsöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	23 885
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33088	33088	0,00	45,62
34225	34225	0,00	52,24

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Latschenkiefernöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31542-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Latschenkiefernöl; Oleum pini pumilionis; Pini pumilionis aetherolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Latschenkiefernöl	586-116867	31542	60	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	25599-120877	31689	60	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-127273	32937	40	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	11148-1980	34109	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-125163	32811	40
Taoasis	Latschenkiefernöl	13260-3453	34290	40
Primavera	Latschenkiefernöl	00386M26	34377	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 11 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Latschenkiefernöl	6635-122703	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	8238-124968	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-125163	5
Taoasis	Latschenkiefernöl	8238-126318	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-127332	2
Taoasis	Latschenkiefernöl	11148-1980	1

- 5014 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2486 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Latschenkiefernöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Latschenkiefernöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	106	14	20 261
Typ C	0	9	2	5014

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	88,3333 % (> 85,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7743 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31542	31542	0,00	33,70
31689	31689	0,00	34,35
32937	32937	0,00	40,18
34109	34109	0,00	34,50

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lemongrasöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 30661-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lemongrasöl; Cymbopogonis aetheroleum; Lemongrass bio

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Lemongrasöl	263571	30661	40	entfällt
Bombastus	Lemongrasöl	278923	31185	40	entfällt
Bombastus	Lemongrasöl	278526	31187	40	entfällt
Taoasis	Lemongrasöl	130930-116754	31549	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Lemongrasöl	1448-127048	32977	40
Bombastus	Lemongrasöl	294338	33012	40
Primavera	Lemongrasöl	00536M26	34370	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Lemongrasöl	532897-111140	1
Bombastus	Lemongrasöl	270423	1
Taoasis	Lemongrasöl	13131-112982	1
Primavera	Lemongrasöl	11401144	1
Taoasis	Lemongrasöl	130930-115336	1
Taoasis	Lemongrasöl	8911011-121890	1
Taoasis	Lemongrasöl	1663-125423	1
Taoasis	Lemongrasöl	18988-125876	1
Taoasis	Lemongrasöl	FFL457-123568	1
Taoasis	Lemongrasöl	1448-126624	1
Taoasis	Lemongrasöl	1448-128742	1
Taoasis	Lemongrasöl	1777-2776	1
Taoasis	Lemongrasöl	1448-507	1
Taoasis	Lemongrasöl	6093-6119	1

- 5011 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2478 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	119	1	20 261
Typ C	0	14	0	5011

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7729 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30661	30661	0,00	42,39
31185	31185	0,00	36,17
31549	31549	0,00	41,42
31187	31187	0,00	33,44

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Liniment-Salben**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 30731-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Amciderm[®] Basiscreme; Excipial[®] U Hydrolotio; Linola[®] Creme; Linola[®] Ö/W-Creme; Linola[®] Sept; Nourivan[™] Antiox

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr. ...	M016	30731	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238482	30834	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	M063	31073	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	334080	31079	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	334010	31133	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	N013	31279	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	31312	40	entfällt
Fagron	Nourivan [™] Antiox	14C11-T09-010959	31495	60	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basisc...	313311	31509	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	R014	31536	60	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basisc...	313311	31628	75	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	509361	31856	60	entfällt
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1503258	31958	45	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basisc...	650341	33502	40	entfällt
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1703842	33789	30	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	707990	34126	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 750 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 23 215 Spektren aus insgesamt 476 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 425 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- 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	Nourivan [™] Antiox	1503258	31958 [†]	15
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	538331	32758	40
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	603190	32760	40
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1503258	32778	40
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1503258	32822	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	S061	33206	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	603190	33257	40
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610960	33259	40
Fagron	Nourivan TM Antiox	1703842	33789 [†]	10
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	V052	33981	40
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	801520	34129	40
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	822351	34365	40

- 19956 Spektren aus insgesamt 426 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 134 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix/Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	M016	1
Spirig Pharma AG/ NOWEDA	Excipial [®] U Hydrolotio	LOTN022	1
Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	N013	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	LOTRO54	1
Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	N013	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	R054	1
Spirig Pharma AG/Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	R054	1
Caelo	Excipial [®] U Hydrolotio	LOTRO92	1
Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	S061	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	T011	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	233140	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Dr. Wolff/ Anzag	Linola [®] Ö/W-Creme	234193	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238484	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	236290	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	236281	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238484	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	239181	1
Dr. Wolff/Anzag	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238482	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	233200	1
DR. WOLFF	Linola [®] Ö/W-Creme	234192	1
Dr. Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	233200	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	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
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	1
chiesi / Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	331460	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	2
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	330751	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	330760	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	334003	1
Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	333630	2
Phoenix/Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	2
Dr. Wolff / Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	338990	3
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	333880	1
Euro OTC	Linola [®] Ö/W-Creme	333730	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	432490	2
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	338990	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	431250	1
Wolff / Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	431120	4
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432490	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	432970	1
Wolff / Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	431130	3
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	435080	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	431200	3
wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	434320	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	434320	2
Dr. Wolff/GEHE	Linola [®] Ö/W-Creme	437110	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	435530	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	434430	3
AHD	Linola [®] Ö/W-Creme	437110	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	437120	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	438350	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	138350	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438200	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438200	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	438360	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	504100	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	508280	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438360	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	505200	4
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	512330	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	602300	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	510792	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	602190	3
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	510430	2
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	606100	1
Dr. Wolff GmbH / Phoenix	Linola [®] Ö/W-Creme	606100	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	607140	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605419	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605560	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	505560	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	608900	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	606121	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605410	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610020	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610960	1
Dr. August Wolff GmbH & ...	Linola [®] Ö/W-Creme	170522LC/701090	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	701090	1
Noweda/Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610020	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	1111111111	1
Dr. Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	701100	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	704260	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	701330	1
Dr. Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	704270	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	704260	1
Dr. Wolff/ Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	707330	1
Dr. A. Wolff GmbH/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	707510	1
wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	711110	1
Krieger	Linola [®] Ö/W-Creme	705810	1
Galderma/ Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	704270	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	705810	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	707520	2
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	801630	2
Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	709750	1
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	2
Fagron	Nourivan TM Antiox	150325	1

- 4891 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2417 Chargen von 138 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	750	0	23 215
Typ B	0	382	43	19 820
Typ C	0	131	3	4890

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,2000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	89,8824 % (> 89,1765 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8035 %)	97,7612 % (> 95,5224 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31509	31509	0,00	29,72
31628	31628	0,00	29,61
33502	33502	0,00	31,74
30834	30834	0,00	30,12
31495	31495	0,00	21,14
33789	33789	0,00	20,72
30731	30731	0,00	10,58
31133	31133	0,00	30,62
31073	31073	0,00	10,32
31279	31279	0,00	10,23
31536	31536	0,00	10,53
31856	31856	0,00	30,04
31079	31079	0,00	30,53
34126	34126	0,00	32,45
31958	31958	0,00	22,09
31312	31312	0,00	26,96

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason®...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30724-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair; Alfason® Repair; Linola® Fett; Linola® Fett Creme; Linola® H Fett N

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason® Repair	12F18/77	30724	55	entfällt
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	235260	30771	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	13E16/76	31069	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	333080	31092	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	337280	31096	40	entfällt
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	16G60/75	32993	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	611060	33211	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	611011	33243	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	612211	33260	40	entfällt
LEO Pharma GmbH	Alfason [®] Repair	17E20/75	33790	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	801410	34128	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 455 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 23 510 Spektren aus insgesamt 479 Chargen von 157 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	603230	32560	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	603820	32561	40
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	15K07/77	32562	40
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	611060	33038	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	607250	34125	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	802990	34253	40

- 20 141 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

- 25 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Astellas	Alfason® Repair	13H02/76	1
Phoenix	Alfason® Repair	15/03/75	1
Phönix	Alfason® Repair	15J09/75	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Linola® Fett Creme	231060	1
Dr. Wolff / Anzag	Linola® Fett Creme	237710	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	237920	1
Caelo	Linola® Fett Creme	238540	1
Phönix	Linola® Fett Creme	238540	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	333650	1
Wolff/Phönix	Linola® Fett Creme	337770	1
dr.wolff	Linola® Fett Creme	337760	1
dr.wolff	Linola® Fett Creme	337770	1
Dr. Wolff / Gehe	Linola® Fett Creme	337860	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	432591	1
Dr.Wolff/NOW	Linola® Fett Creme	435160	1
Wolff / Wolff	Linola® Fett Creme	431190	1
Caelo	Linola® Fett Creme	435161	1
Caelo	Linola® Fett Creme	438070	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	437270	1
Dr.Wolff	Linola® Fett Creme	431160	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	610320	1
Dr.Wolff/Sanacorp	Linola® Fett Creme	700320	1
Dr.Wolff/Sanacorp	Linola® Fett Creme	704020	1
Dr. Wolff/Phönix	Linola® Fett Creme	700310	1
Dr. Wolff/Phönix	Linola® Fett Creme	810170	1

- 5000 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2469 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	455	0	23 510
Typ B	0	238	2	20 120
Typ C	0	24	1	5000

Die Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 98,6813 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9451 %)	99,1667 % (> 97,9167 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7707 %)	96,0000 % (> 84,0000 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31092	31092	0,00	17,35
33211	33211	0,00	21,74
34128	34128	0,00	24,42
33790	33790	0,00	17,14
33243	33243	0,00	22,49
33260	33260	0,00	21,66
30771	30771	0,00	16,32
31096	31096	0,00	18,84
31069	31069	0,00	8,85
32993	32993	0,00	15,48
30724	30724	0,00	20,16

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lipolotio urea 5% F Körperlotion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30973-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lipolotio urea 5% F Körperlotion; Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Lipolotio urea 5...	1205050	30973	80	entfällt
Allergika	Lipolotio urea 5...	13112021	31766	60	entfällt
Allergika	Lipolotio urea 5...	1801022	34362	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperperlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lipolotio urea 5% F Körperperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	1502011	32766	40
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	1502011	33482	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31766	31766	0,00	40,06
30973	30973	0,00	28,75
34362	34362	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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31049-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lygal[®] Kopfsalbe N 3%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe...	124311	31049	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe...	143710	31763	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	160732	32763	40
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	160732	33261	40
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	181802	34127	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taurus Pharma	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	134507	1
Almirall	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	181908	1
Almirall	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	174928	1

- 5022 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2489 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	3	0	5022

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9606 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7913 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31049	31049	0,00	38,83
31763	31763	0,00	38,70

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lygal [®] Salbengrundlage
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31014-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lygal[®] Salbengrundlage

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	121302P	31014	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	154841	32749	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	32772	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	33244	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	33297	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	124904P	31704	60
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	174104	33988	40

- 20 281 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 38 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	124803	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	124803	2
Taurus Pharma	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	2
Taurus Pharma	Lygal [®] Salbengrundlage	133401P	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	2
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage		1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	133402	1
Taurus Pharma / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	141601T	1
Taurus/ Phönix	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	1
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	141601P	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	141603	2
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	141601P	1
TAURUS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	141602T	1
Taurus Pharma GmbH	Lygal [®] Salbengrundlage	164803	1
TAURUS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	154841	1
Finteler Apotheke	Lygal [®] Salbengrundlage	1704011	1
Taurus / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	1704011	1
Phoenix WE: 08.11.17 20...	Lygal [®] Salbengrundlage	1728032	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	18121705	1
almirall/gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Almiral/ Phönix	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Almiral / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	175007	4
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Taurus Pharma GmbH	Lygal [®] Salbengrundlage	1728032	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	175007	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	2
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	175008	1
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	182903	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	182002	1

- 4987 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2473 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	100	0	20 281
Typ C	0	37	1	4987

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7697 %)	97,3684 % (> 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
33244	33244	0,00	27,90
32772	32772	0,00	31,45
33297	33297	0,00	23,82
32749	32749	0,00	26,04
31014	31014	0,00	21,81

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Majoranöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30454-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Majoranöl; Majoranae aetheroleum; Oleum Majoranae

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Majoranöl	130312-111991BAG90451	31137	40	entfällt
Taoasis	Majoranöl	3701004-121123	32067	60	entfällt
Caelo	Majoranöl	16170005	32819	40	entfällt
Taoasis	Majoranöl	1700187-3444	34275	40	entfällt
Caelo	Majoranöl	190992	34436	40	20190410*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 745 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Majoranöl	1838-125624	32478	40
Caelo	Majoranöl	16170005	32919	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Majoranöl	29293-98717	1
Taoasis/Gehe	Majoranöl	29293-98717	1
Caelo	Majoranöl	12041602	7
Caelo	Majoranöl	13041601	1
Taoasis	Majoranöl	130312-111347	1
Taoasis	Majoranöl	130312-111870	1
Bombastus	Majoranöl	278279	1
Caelo	Majoranöl	13041603	2
Caelo	Majoranöl	13121301	1
Taoasis	Majoranöl	130910-116960	1
Caelo	Majoranöl	13041606	1
Taoasis	Majoranöl	130910-117430	1
Taoasis	Majoranöl	3701004-119994	2
Caelo	Majoranöl	14198304	1
Taoasis	Majoranöl	1631-122347	1
Taoasis	Majoranöl	1631-124621	1
Caelo	Majoranöl	15051505	1
Taoasis	Majoranöl	1838-127470	3
Taoasis	Majoranöl	1987-1387	3
Taoasis	Majoranöl	1987-767	1

- 4993 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2473 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	31	1	4993

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7701 %)	96,8750 % (> 87,5000 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31137	31137	0,00	67,94
32067	32067	0,00	42,13
34275	34275	0,00	69,28
32819	32819	0,00	52,61
34436	34436	0,00	45,52

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mandarinenöl, grün
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33798-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mandarinenöl, grün

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Mandarinenöl, grün	00431E25	33798	40	entfällt
Primavera	Mandarinenöl, grün	00381H25	33806	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Mandarinenöl, grün	00425M25	33960	40
Primavera	Mandarinenöl, grün	00350J26	34397	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Mandarinenöl, grün	110776-2806	1

- 5024 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	1	0	5024

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8380 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33798	33798	0,00	24,94
33806	33806	0,00	25,34

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Manukaöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 31545-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Manukaöl; Oleum leptospermum scoparium

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Manukaöl	1235-116650	31545	60	entfällt
Taoasis	Manukaöl	14286-119821	31655	60	entfällt
Taoasis	Manukaöl	83579-2408	33994	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	32799	40
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	33198	40
Primavera	Manukaöl	00476A27	34390	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 18 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Manukaöl	36968-121509	1
Taoasis	Manukaöl	23694-123569	1
Taoasis	Manukaöl	23694-122415	1
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	3
Taoasis	Manukaöl	65261-127051	1
Taoasis	Manukaöl	42798-126332	2
Taoasis	Manukaöl	83579-2220	4
Taoasis	Manukaöl	96134-2927	3
Taoasis	Manukaöl	2501-3536	1
Taoasis	Manukaöl	96134-2223	1

- 5007 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2482 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Manukaöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manukaöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	18	0	5007

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7718 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31545	31545	0,00	35,16
31655	31655	0,00	34,40
33994	33994	0,00	25,48

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melisse 30 % (etherisches Öl)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **24.09.2019**
Berichtsnummer **33812-2019-09-24**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melisse 30 % (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Melisse 30 % (et...	01029J25	33812	40	entfällt
Primavera	Melisse 30 % (et...	00344A26	33962	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Melisse 30 % (etherisches Öl)	00362G26	34297	30

- 20 351 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Melisse 30 % (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melisse 30 % (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	30	0	20 351
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9452 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33812	33812	0,00	27,13
33962	33962	0,00	28,50

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melissenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 33800-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melissenöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Melissenöl	00720H25	33800	40	entfällt
Taoasis	Melissenöl	640	33831	40	entfällt
Primavera	Melissenöl	00010J26	34298	30	entfällt
Primavera	Melissenöl	00026A27	34404	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 815 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Melissenöl	00065E26	34166	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	23 815
Typ B	0	0	40	20 341
Typ C	0	0	0	5025

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33800	33800	0,00	19,93
33831	33831	0,00	19,79
34298	34298	0,00	17,28
34404	34404	0,00	16,65

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Myrrhenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30748-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Myrrhenöl; Oleum myrrha

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Myrrhenöl	30007-120958	31692	60	entfällt
Taoasis	Myrrhenöl	41197-124418BAG90451	32271	40	entfällt
Taoasis	Myrrhenöl	2206-2428	33992	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Myrrhenöl	22920-105398BAG90451	30748	40
Taoasis	Myrrhenöl	41197-126694	33050	40
Taoasis	Myrrhenöl	41197-126694	33051	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Myrrhenöl	2067-107953	1
Taoasis	Myrrhenöl	2206-1873	2
Taoasis	Myrrhenöl	17F02206-4099	1
Taoasis	Myrrhenöl	2379-6234	1

- 5020 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2488 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Myrrhenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Myrrhenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	79	41	20 261
Typ C	0	4	1	5020

Die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	65,8333 % (> 63,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7819 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32271	32271	0,00	160,28
31692	31692	0,00	116,15
33992	33992	0,00	46,48

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nelkenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31270-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nelkenöl; Caryophylli floris aetheroleum; Gewürznelkenöl; Oleum caryophylli

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Nelkenöl	279132	31035	40	entfällt
Caelo	Nelkenöl	12380605	31270	40	entfällt
Taoasis	Nelkenöl	2891012-116936	31557	60	entfällt
Taoasis	Nelkenöl	1426-120481	31683	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Nelkenöl	1598-124689	32938	40
Taoasis	Nelkenöl	1598-124689	32940	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- 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	Nelkenöl	15119304	1
Caelo	Nelkenöl	15316102	1
Primavera	Nelkenöl	47G24	1
Caelo	Nelkenöl	15316103	1
Caelo	Nelkenöl	15402108	1
Caelo	Nelkenöl	17354205	1

- 5019 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2486 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nelkenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	5	1	5019

Die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7796 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31557	31557	0,00	421,58
31683	31683	0,00	428,41
31035	31035	0,00	438,89
31270	31270	0,00	438,74

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Neroliöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31260-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neroliöl; Oleum citrus aurantium var. amara; Oleum neroli

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Neroliöl	91029-115714	31260	40	entfällt
Taoasis	Neroliöl	6142-120057BAG90451	31695	60	entfällt
Taoasis	Neroliöl	0717/4-3018	34283	40	entfällt
Primavera	Neroliöl	00237B27	34406	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Neroliöl	125052-124958	32805	40
Taoasis	Neroliöl	125052-124958	33042	40
Taoasis	Neroliöl	071704-1966	33993	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neroliöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	40	80	20 261
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	33,3333 % (> 30,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31260	31260	0,00	46,66
34283	34283	0,00	52,61
31695	31695	0,00	49,80
34406	34406	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 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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30721-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
 Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
 AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
 Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031202.1	30721	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031506.1	31672	60	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S051723.1	34045	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Infectopharm	Neuroderm® Pflegecreme Lipo	S071617.2	32739	40
Infectopharm	Neuroderm® Pflegecreme Lipo	S021706.1	33287	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm/AHD	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo		1
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo		1

- 5023 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	2	0	5023

Die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8030 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30721	30721	0,00	30,87
31672	31672	0,00	24,48
34045	34045	0,00	30,14

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotin**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 31019-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotin; (-)-Nicotin; Nikotin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Roth	Nicotin	152183017	31019	20	1402687
Roth	Nicotin	194210173	31508	60	1410523
Roth	Nicotin	194210173	31518	60	entfällt
Roth	Nicotin	116210173	31948	45	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 185 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 780 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Nicotin*.
- 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
Roth	Nicotin	137210173	33291	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Nicotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	185	0	23 780
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,7568 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31019	31019	0,00	171,64
31508	31508	0,00	170,25
31518	31518	0,00	170,59
31948	31948	0,00	171,22

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Orangen-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31190-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Orangen-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Orangen-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Orangen-Aroma	13123307	31190	40	entfällt
Caelo	Orangen-Aroma	13406108	31402	40	entfällt
Fagron	Orangen-Aroma	13H23-B41-295530	31510	60	entfällt
Caelo	Orangen-Aroma	163470	33100	40	20161221*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Orangen-Aroma*.
- 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	Orangen-Aroma	162063	32331	40
Caelo	Orangen-Aroma	173005	33881	40
Caelo	Orangen-Aroma	180831	34076	40
Caelo	Orangen-Aroma	182057	34224	40
Caelo	Orangen-Aroma	183261	34323	40
Caelo	Orangen-Aroma	190933	34629	40

- 20 141 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 84 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- 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	Orangen-Aroma	23051201	1
Caelo	Orangen-Aroma	12216712	2
Caelo	Orangen-Aroma	25031304	1
Sanacorp	Orangen-Aroma	12356503	1
Caelo	Orangen-Aroma	12356503	2
Caelo	Orangen-Aroma	13123305	2
Caelo	Orangen-Aroma	12356502	1
Caelo	Orangen-Aroma	13123309	1
Caelo	Orangen-Aroma	13330206	1
Caelo	Orangen-Aroma	13330207	1
Caelo	Orangen-Aroma	13406101	2
Caelo	Orangen-Aroma	14150706	4
Caelo	Orangen-Aroma	13406108	2
Caelo	Orangen-Aroma	13406104	1
Caelo	Orangen-Aroma	14150707	3
Caelo	Orangen-Aroma	14150714	1
Caelo	Orangen-Aroma	14150703	1
Caelo	Orangen-Aroma	14352904	3
Caelo	Orangen-Aroma	14352906	1
Caelo	Orangen-Aroma	14352903	1
Fagron	Orangen-Aroma	14352904	1
Caelo	Orangen-Aroma		1
Caelo	Orangen-Aroma	15215401	1
Caelo	Orangen-Aroma	15215402	3
Caelo	Orangen-Aroma	15215403	2
Caelo	Orangen-Aroma	15215408	2
Caelo	Orangen-Aroma	15215410	1
Audor Pharma	Orangen-Aroma	15215409	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056105	7
Allergika/Kehr	Orangen-Aroma	16056107	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056107	4
Caelo	Orangen-Aroma	160566107	1
Caelo	Orangen-Aroma	16206301	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056108	1
Caelo	Orangen-Aroma	16347005	6
Fagron	Orangen-Aroma	17A30-B02-335197	1
Caelo	Orangen-Aroma	17055104	1
Caelo	Orangen-Aroma	17055103	1
Euro OTC	Orangen-Aroma	17055103	1
Caelo	Orangen-Aroma	17055110	1
Caelo	Orangen-Aroma	17300507	5
Caelo	Orangen-Aroma	17300501	3
Caelo	Orangen-Aroma	17300509	3
Caelo	Orangen-Aroma	18205701	1
Caelo	Orangen-Aroma	18083103	1
Caelo	Orangen-Aroma	18326103	1

- 4941 Spektren von 446 *Apo-Ident*-Kunden aus 2450 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orangen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	240	0	20 141
Typ C	0	82	2	4941

Die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7687 %)	97,6190 % (> 94,0476 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31510	31510	0,00	104,73
31190	31190	0,00	58,02
31402	31402	0,00	58,54
33100	33100	0,00	60,28

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Palmarosaöl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30597-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmarosaöl Bio; Oleum cymbopogon martinii; Oleum palmarosae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Palmarosaöl Bio	2461021-121891	31828	60	entfällt
Taoasis	Palmarosaöl Bio	4941003-126708	33043	40	entfällt
Taoasis	Palmarosaöl Bio	2141-3447	34289	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Palmarosaöl Bio	17524-105015BAG90451	30597	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	17524-105015BAG90451	30671	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	4941003-126708	33044	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	104704-129227	33856	40
Primavera	Palmarosaöl Bio	00500L26	34366	40

- 20 181 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111872	2
Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111094	1
Taoasis/Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111872	1

- 5021 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmarosaöl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	200	0	20 181
Typ C	0	4	0	5021

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7854 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33043	33043	0,00	108,78
31828	31828	0,00	123,67
34289	34289	0,00	116,22

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Panthenol-Salbe Lichtenstein
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30727-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Panthenol-Salbe Lichtenstein

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Winthrop	Panthenol-Salbe ...	2290680H	30727	40	entfällt
Winthrop	Panthenol-Salbe ...	2290718H	31091	40	entfällt
Zentiva Pharm...	Panthenol-Salbe ...	EH4594	31764	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	GC5567	33284	40
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	GD5661	33425	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Panthenol-Salbe Lichtenstein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Panthenol-Salbe Lichtenstein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31764	31764	0,00	157,81
30727	30727	0,00	190,67
31091	31091	0,00	187,49

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Parfümöl Vanille
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30665-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Parfümöl Vanille; Oleum vanillae planifoliae; Vanilleöl; Vanille-Parfümöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Parfümöl Vanille	10293212	30665	40	entfällt
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31191	40	1403100
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31400	40	entfällt
Caelo	Parfümöl Vanille	14284107	31786	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	33439	40
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	33440	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- 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	Parfümöl Vanille	15316308	12
Caelo	Parfümöl Vanille	17054404	1

- 5012 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Parfümöl Vanille* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	13	0	5012

Die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7733 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30665	30665	0,00	124,61
31191	31191	0,00	121,49
31400	31400	0,00	122,14
31786	31786	0,00	130,91

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Patchouli Öl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31547-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Patchouli Öl; Oleum pogostemon cablin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Patchouli Öl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Patchouli Öl	130930-112789	31547	60	entfällt
Caelo	Patchouli Öl	14167204	31619	60	entfällt
Taoasis	Patchouli Öl	FFL735-123003	32172	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Patchouli Öl	1633-126207	33031	40
Taoasis	Patchouli Öl	1633-126207	33032	40
Taoasis	Patchouli Öl	P29-1186	34113	40
Primavera	Patchouli Öl	00475B27	34389	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Patchouli Öl	33474-119161	1
Taoasis	Patchouli Öl	130930-116684	1

- 5023 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patchouli Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	71	89	20 221
Typ C	0	1	1	5023

Die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	44,3750 % (> 42,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8030 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
31619	31619	0,00	33,40
32172	32172	0,00	38,21
31547	31547	0,00	23,35

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pfefferminzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30930-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Japanisches Heilöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum menthae piperitae dopp. rectific.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Pfefferminzöl	443428-83579	30930	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	525728-109217B	30965	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	2016104277-125426	32481	40	entfällt
Primavera	Pfefferminzöl	00098J25	33809	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Pfefferminzöl*.
- 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
Taoasis	Pfefferminzöl	2016104277-126375	32804	40
Taoasis	Pfefferminzöl	104277-126684	33030	40
Primavera	Pfefferminzöl	00374B26	33958	40
Primavera	Pfefferminzöl	00221G26	34168	40
Primavera	Pfefferminzöl	00465A27	34371	40

- 20 181 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.

- 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	Pfefferminzöl	12114225	1
Taoasis	Pfefferminzöl	24699-117643	1
Fagron	Pfefferminzöl	15B11-B08-304117	1
Bombastus	Pfefferminzöl	286204	1
Taoasis/ Kehr	Pfefferminzöl	41798-120746H08	1
Taoasis	Pfefferminzöl	40076-120885	1
Taoasis	Pfefferminzöl	41798-121607	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-125729	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-126008	2
Kögl	Pfefferminzöl	421211154615	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-125104	1
Taoasis	Pfefferminzöl	52216-123564	1
Taoasis/Kehr	Pfefferminzöl	127711	1
Euro OTC	Pfefferminzöl	16114611	1
Taoasis	Pfefferminzöl	75404-127882	1
Toasis/Noweda	Pfefferminzöl		2
Taoasis	Pfefferminzöl	79725-126853	1
Caelo	Pfefferminzöl	16114611	1
Taoasis	Pfefferminzöl	79725-12653	1
Melsan	Pfefferminzöl	1705811	1
Fagron	Pfefferminzöl	19F01-803	1
Taoasis	Pfefferminzöl	79725-128653	2
Taoasis	Pfefferminzöl	78725-128653	1
Caelo	Pfefferminzöl	17188609	1
Taoasis	Pfefferminzöl	88914-2568	1
Taoasis	Pfefferminzöl	93360-3339	4
Caelo	Pfefferminzöl	18208401	1
Caelo	Pfefferminzöl	1703032-01	1
Bombastus	Pfefferminzöl	307854	1
Caelo	Pfefferminzöl	18221701	1
Phoenix 28.12..18	Pfefferminzöl	18221702	1
Taoasis	Pfefferminzöl	111455-6397	3
Taoasis	Pfefferminzöl	1800141-3963	1
Bombastus	Pfefferminzöl	18003695	1
Caelo	Pfefferminzöl	18221716	1
Caelo	Pfefferminzöl	18208412	1

- 4981 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2458 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pfefferminzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	189	11	20 181
Typ C	0	44	0	4981

Die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	94,5000 % (> 93,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7695 %)	100,0000 % (> 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
32481	32481	0,00	72,02
33809	33809	0,00	68,27
30930	30930	0,00	86,58
30965	30965	0,00	94,76

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ravensara (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30386-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ravensara (etherisches Öl); Ravintsara (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Ravensara (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ravensara (ether. ...)	231012-118739	31635	60	entfällt
Taoasis	Ravensara (ether. ...)	1687-966	33854	40	entfällt
Taoasis	Ravensara (ether. ...)	1687-966	33872	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-125316	32803	40
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-125316	33029	40
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1994-3103	34285	40
Primavera	Ravensara (etherisches Öl)	00065B27	34403	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	2101005-116830	3
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-118738	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-118739	2
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-118892	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-119831	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	9331006-121650	3
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-120291	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-125316	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-127661	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	59/144/17	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-126824	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1944-1733	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1994-3103	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1944-1388	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	2427-5280	1

- 5005 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2477 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ravensara (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	160	0	20 221
Typ C	0	20	0	5005

Die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7714 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31635	31635	0,00	22,47
33854	33854	0,00	25,31
33872	33872	0,00	24,06

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosen-Geranie-Öl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30536-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosen-Geranie-Öl Bio; Oleum pelargonium graveolens; Rosengeranie

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-119997	31698	60	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-121893	31776	60	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-121893	31951	60	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	1616008-125056	33036	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 745 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1616008-125056	33037	40
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2260-2430	34042	40
Primavera	Rosen-Geranie-Öl Bio	00492L26	34372	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Rosen-Geranie-Öl Bio	22625-106677	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130111-110467	1
Primavera	Rosen-Geranie-Öl Bio	8304131	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130729-113060	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130111-112615	1
Taoasis/Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	22625-104463	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	401011-117641	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	401011-117806	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-119121	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-121337	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-120292	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1500969-123554	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	A1616008-128497	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1840-374	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1840-128860	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2445-3346	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2445-3947	3
Apomix	Rosen-Geranie-Öl Bio	2260-2431	1
Biofrid	Rosen-Geranie-Öl Bio	5010	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2445-6615	1

- 5000 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2472 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Rosen-Geranie-Öl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosen-Geranie-Öl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	25	0	5000

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7707 %)	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	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31698	31698	0,00	33,69
31776	31776	0,00	34,80
31951	31951	0,00	34,46
33036	33036	0,00	28,62

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosenholzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31556-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosenholzöl; Oleum aniba roseodora

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Rosenholzöl	11572-116545	31556	60	entfällt
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-120355	31688	60	entfällt
Taoasis	Rosenholzöl	42543-2657	34106	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	32801	40
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	33048	40
Primavera	Rosenholzöl	00632H26	34381	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-122041	2
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-121143	2
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-1200355	1
Taoasis	Rosenholzöl	5101017-122566	2
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-123299	1
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124243	1
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	3
Taoasis	Rosenholzöl	42543-126343	1
Taoasis	Rosenholzöl	42543-128666	1
Taoasis	Rosenholzöl	42543-127664	1
Taoasis	Rosenholzöl	42543-128055	2
Taoasis	Rosenholzöl	42543-146	4
Taoasis	Rosenholzöl	42543-2053	2
Taoasis	Rosenholzöl	9177-3983	2
Taoasis	Rosenholzöl	109177-5788	4

- 4996 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2477 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosenholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	120	0	20 239
Typ C	0	29	0	4996

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9452 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7703 %)	100,0000 % (> 79,3103 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31556	31556	0,00	46,72
31688	31688	0,00	53,03
34106	34106	0,00	41,28

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosmarin Campheröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33803-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosmarin Campheröl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Rosmarin Campheröl	00536K25	33803	40	entfällt
Primavera	Rosmarin Campheröl	00559B26	33959	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Rosmarin Campheröl	00179G26	34170	40
Primavera	Rosmarin Campheröl	00631A27	34373	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosmarin Campheröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33803	33803	0,00	20,53
33959	33959	0,00	20,13

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Salbe Asche Basis / Neribas®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30774-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Salbe Asche Basis / Neribas®; Asche Basis® Salbe; Neribas® Salbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Chiesi	Asche Basis® Salbe	21038A	30774	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis® Salbe	21038A	30833	40	entfällt
Bayer	Neribas® Salbe	21053B	30969	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bayer	Neribas [®] Salbe	21053B	30994	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	21038A	31080	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	31064C	31093	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas[®]*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas[®]*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00TJ0	32564	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32590	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32924	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32927	40
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY016EC	33288	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	17072A	33840	40

- 20 141 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 128 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag/Ichtyol-Gesellsch...	Asche Basis [®] Salbe	23043A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	31045A	4
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	23042A	1
Phönix	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Wolff/AHD	Asche Basis [®] Salbe	32048A	2
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	32048A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	21039A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	34051A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Salbe	33050A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	41052A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	41054A	3
chiesi	Asche Basis [®] Salbe	42055A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Salbe	42056A	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Salbe	41053A	1
chiesi	Asche Basis [®] Salbe	44057A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	51060A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	51059A	1
CHIESI/ NOWEDA	Asche Basis [®] Salbe	51060A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	51060A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	52062A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	52062A	3
Sanacorp/Chiesi WE:31.0...	Asche Basis [®] Salbe	41054A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	52063A	3
Chiese/Sanacorp WE:07.0...	Asche Basis [®] Salbe	52062A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	52064A	3
WE:27.02.2016 Sanacor...	Asche Basis [®] Salbe	52063A	1
Chieso	Asche Basis [®] Salbe	52063A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	53065A	4
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	53065A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	61066A	2
WE:Sanacorp19.01.2016 ...	Asche Basis [®] Salbe	52064A	2
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	63068A	3
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	61067A	1
WE14.12.16 Chiesi/Sanac...	Asche Basis [®] Salbe	61067A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	63069A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	63068A	1
SanacorpWE:9.12.2016 ...	Asche Basis [®] Salbe	63068A	1
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	63069A	1
Sanacorp WE 29.04.17 -8...	Asche Basis [®] Salbe	63070A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	63070A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71071A	1
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	63070A	1
PPL	Asche Basis [®] Salbe	61067A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	71073A	2
Noweda	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PPL	Asche Basis [®] Salbe	71072A	2
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	72074A	2
Gehe	Asche Basis [®] Salbe	17I21-B01	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71073A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	72074A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	73076A	1
chiesi /Gehe	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
PPL	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	81078A	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	81708A	1
Chiesi/ Anzag	Asche Basis [®] Salbe	83079A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	83079A	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	83079A	2
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	84081A	2
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY006JT	3
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00CC8	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY006JT	1
Jenapharm/ Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00K7E	2
Jenapharm/ Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm/Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	2
Jenapharm/Noweda	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00TJ0	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY016LN	2
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY016LN	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00TJ0	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY017LF	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY016EC	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY01FX4	3
Jenapharm/Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY0180C	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY01KHH	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY01TF3	1
Jenapharm/Phönix	Neribas [®] Salbe	YY01KHH	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	12091812	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	5121811	1

- 4897 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2439 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas[®]* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbe Asche Basis / Neribas[®]* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	23 725
Typ B	0	240	0	20 101
Typ C	0	121	7	4897

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9451 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7685 %)	94,5313 % (> 92,1875 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
30969	30969	0,00	37,14
30994	30994	0,00	33,55
31093	31093	0,00	29,75
30774	30774	0,00	33,34
30833	30833	0,00	35,21
31080	31080	0,00	32,79

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbeiöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 31139-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Oleum salviae; Salvia officinalis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Salbeiöl	526975-112642BAG90451	31139	40	entfällt
Taoasis	Salbeiöl	34052-114939	31257	40	entfällt
Taoasis	Salbeiöl	8461016-122272	31783	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Salbeiöl	8461016-126496	33034	40
Taoasis	Salbeiöl	8461016-126496	33035	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Salbeiöl	13988-117449	1
Taoasis	Salbeiöl	21190-119239	1
Taoasis	Salbeiöl	21190-118009	1
Taoasis	Salbeiöl	29944-120889	1
Taoasis	Salbeiöl	29944-120965	1
Taoasis	Salbeiöl	8461016-774	2
Taoasis	Salbeiöl	8461016-127221	1
Taoasis	Salbeiöl	8461016-3526	2
Taoasis	Salbeiöl	8461016-2158	1
Taoasis	Salbeiöl	461016-6429	2

- 5012 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2483 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbeiöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	12	1	5012

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7733 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31139	31139	0,00	35,75
31257	31257	0,00	35,61
31783	31783	0,00	31,06

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicyl-Vaselin 10%**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **24.09.2019**
Berichtsnummer **31521-2019-09-24**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicyl-Vaselin 10%; Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	287820	31521	60	entfällt
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	291886	31629	75	entfällt
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	310227	33473	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 175 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 790 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Salicyl-Vaseline 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	302737	32741	40
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	309004	33416	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eigenrezeptur	Salicyl-Vaseline 10%	150702	1
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	293212	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	15394702	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	16120701	2
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	16214202	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	16214203	1

- 5018 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2486 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Salicyl-Vaseline 10%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicyl-Vaseline 10%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	175	0	23 790
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	7	0	5018

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7779 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31521	31521	0,00	65,06
31629	31629	0,00	64,80
33473	33473	0,00	64,93

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sandelholzöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 33799-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sandelholzöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Sandelholzöl	00891G25	33799	40	entfällt
Primavera	Sandelholzöl	00141L25	33801	40	entfällt
Taoasis	Sandelholzöl	145-505	33832	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Sandelholzöl	128319	33833	40
Primavera	Sandelholzöl	00474C26	34173	40
Primavera	Sandelholzöl	00346L26	34408	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sandelholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33801	33801	0,00	143,33
33799	33799	0,00	133,46
33832	33832	0,00	134,32

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Schafgarbenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 33795-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Schafgarbenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Schafgarbenöl	00516E25	33795	40	entfällt
Taoasis	Schafgarbenöl	2041-316	33822	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Schafgarbenöl	128700	33823	40
Primavera	Schafgarbenöl	00677E26	34174	40
Primavera	Schafgarbenöl	00197J26	34295	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Schafgarbenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	107	13	20 261
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	89,1667 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33795	33795	0,00	51,90
33822	33822	0,00	21,02

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Loti...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30839-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage; Sebexol® Creme-Lotio pH 5; Wofacutan Waschlotion

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1220	30839	40	1403097
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0974.12	30972	80	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0389.13	31065	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1317	31103	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Basic p...	1307	31104	40	1403098
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1412	31592	45	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1531	31839	60	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Basic p...	1522	31961	60	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1552.2	32743	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Basic p...	1638124	32744	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	16001	33190	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	16002	33191	40	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0868.16	33483	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	18002	34116	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 645 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 23 320 Spektren aus insgesamt 477 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- 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
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	32907	40
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	32908	40
Kesla Pharma	Wofacutan Waschlotion	0729.16	32913	40
Kesla Pharma	Wofacutan Waschlotion	0729.16	32914	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	16003	33192	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	16004	33193	40
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	33427	40
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	33432	40

- 20 061 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 362 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 109 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 94 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr.Reingraber GmbH	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1307	1
Caelo	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1239	1
Devesa/AHD	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1245	4
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1307	5
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1239	1
Phönix	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1313	2
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...		3
Caelo	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1131	2
Ichthyol	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1232	2
Devesa Dr.Reingraber Gm...	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1244	1
Devesa/Gehe	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...		1
Sebexol/AHD	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1303	2
Sanacorp	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1313	1
Devesa Dr.Reingraber Gm...	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1303	1
DEVESA	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1318	2
Sebexol	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1313	1
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1328	5
Phoenix/Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1215	1
Sebexol	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1333	1
Eigenherstellung	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Bombastus	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1346	2
Devesa/AHD	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1328	7
Noweda	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Devesa/ Fiebig	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1338	1
Holdermann	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1307	1
devesa/gehe	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1346	1
Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1335	2
Phoenix/Devesa	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1407	1
DEVESA	Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur...	1328	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1404	1
Sebexol/ Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1403	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	2
devesa/gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1356	1
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1416	1
Noweda/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	2x1407	1
DEVESA Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Devesa/Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	2
Devesa Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	2
Fagron	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	1
Sebexol/ Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	4
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	2
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	1
Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	3
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Fagron	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1510	2
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	3
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	4
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	5
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	4
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	2
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Dr Reinhard GmbH- Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	2
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	2
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1683124	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	2
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	1
Devesa- Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	1
Devesa/Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
DEVESA/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	1
Kehr/ Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	2
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	170420S/1620117	1
Devesa / Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	170516S/1644102	1
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	3
Phönix / Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	1
DEVESA / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	3
devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	3
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111/05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	2
Dr. Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1708120	1
Kehr/ Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1746116	4
Noweda / Dewesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1807113	1
Kehr/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1817126	2
Devesa/ Ebert	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1817126	1
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1817126	1
Kehr/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1828110	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1912118	1
DEVESA/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1851119	1
Astellas	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	2
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504/01	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1447	3
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	4
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	2
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1505	1
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1426	1
Devesa /	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	1
Devesa/Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	2
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1417	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1517	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1430	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Fagron	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1517	1
Devesa/Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	3
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1524	1
Rondell Apotheke	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1524	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1530	2
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1530	2
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		2
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1552	1
Devesa/fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		2
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Dr. Wolff	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604228	1
Devesea	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604128	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604128	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
sanacorp, 27.9.16,4,312EUR	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604328	1
Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604129	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604129	1
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	2
DEVESA / Anzag	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605201	3
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1644102	1
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1620117	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1708120	3
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1417N-03872	1
Dr. Reingraber GmbH	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605103	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	2
Devesa/Sanacorp WE: 09...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	2
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1708120	1
Devesa GmbH /Alliance H...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
THC Pharma	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	4217A-03872	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	4117E-03872	1
Devesa/ Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	1
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	5
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	1
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	2
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727207	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	2
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	6
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743125	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225	2
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743125	5
Devesa-Fa.Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727207/-20180112Ma9	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1720115	1
Devesa/Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1746116	8
Noweda/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1638124	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1746116	2
Devesa / Gehe 15.3.18	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225-20180404Ma10	1
devesa Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	1
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	5
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802108/01	1
Devesa /Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1807113	8
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
DEVESA / Anzag	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	1
Devesa/ Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812223	3
devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1746116	1
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812223	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604328	1
Sebexol	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
Devesa / Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817127	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1807113	1
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	3
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817227	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817127	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812223	5
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817127	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Deversa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	1
Devesa-Fa.Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215-S20181115Ma2	1
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215	1
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	18201402	1
Devesa GmbH /Alliance H...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1828111	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	1
Devesa GmbH /Alliance H...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1828110	1
Devesa / Gehe 08.12.18	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215-S20190115Ma7	1
DEVESA/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	185119	1
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	2
Phönix Gotha	Wofacutan Waschlotion	97913	1
hanskarrer / Gehe	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18001	1
Hans Karrer / Anzag	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18002	1
Hanskarrer / Gehe	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18002	1
Hans-Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18003	1

- 4663 Spektren von 446 *Apo-Ident*-Kunden aus 2383 Chargen von 137 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	645	0	23 320
Typ B	0	320	0	20 061
Typ C	0	355	7	4663

Die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,0698 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7681 %)	98,0663 % (> 97,2376 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30972	30972	0,00	21,17
31065	31065	0,00	22,66
33483	33483	0,00	22,53
31839	31839	0,00	17,30
31103	31103	0,00	20,35
33190	33190	0,00	23,51
33191	33191	0,00	21,97
34116	34116	0,00	20,45
32744	32744	0,00	16,65
30839	30839	0,00	21,07
31592	31592	0,00	19,53
32743	32743	0,00	20,55
31104	31104	0,00	18,04
31961	31961	0,00	16,61

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Siam-Benzoe (Lösung)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31490-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Siam-Benzoe (Lösung)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Siam-Benzoe (Lös...	3602151	31490	60	entfällt
Primavera	Siam-Benzoe (Lös...	00051M23	31844	60	entfällt
Primavera	Siam-Benzoe (Lös...	00074M26	34388	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Siam-Benzoe (Lösung)	00218C24	32184	40
Primavera	Siam-Benzoe (Lösung)	00606B26	34171	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Siam-Benzoe (Lösung)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Siam-Benzoe (Lösung)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	23 805
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31844	31844	0,00	186,23
34388	34388	0,00	215,84
31490	31490	0,00	99,11

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Solutio Cordes®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30996-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Solutio Cordes®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Ichthyol	Solutio Cordes®	12B006	30996	40	entfällt
Ichthyol	Solutio Cordes®	13B001	31076	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Solutio Cordes*[®].
- 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
Ichthyol	<i>Solutio Cordes</i> [®]	15B005	32065	60
Ichthyol	<i>Solutio Cordes</i> [®]	15B005	32483	40
Ichthyol	<i>Solutio Cordes</i> [®]	17B007	34361	40

- 20 241 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 54 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	12B0005	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	12B005	15
Ichtyol	Solutio Cordes [®]	12B006	2
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	12B006	1
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	12B005	1
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	13B001	1
Ichthyol- Gesellschaft ...	Solutio Cordes [®]	13B001	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	13B002	3
Ichthyol /Noweda	Solutio Cordes [®]	12B005	1
Ichtyol	Solutio Cordes [®]	13B002	1
Gehe/Ichthyol	Solutio Cordes [®]	14b006	1
ICHTYOL-GESELLSCHAFT	Solutio Cordes [®]	13B001	1
Ichthyol / Gehe	Solutio Cordes [®]	14B006	1
Ichthyol /Noweda	Solutio Cordes [®]	13B002	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	14B011	1
Ichthyol Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	14B006	1
Phönix	Solutio Cordes [®]	13B002	1
Fiebig	Solutio Cordes [®]	22314	1
Ichtyol-Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	14B011	4
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	15B001	1
Ichthyol Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	14B012	1
Ichtyol-Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	15B001	2
Ichthyol / G	Solutio Cordes [®]	14B012	1
Ichthyol / E	Solutio Cordes [®]	15B005	3
Ichthyol-Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	15B005	1
Ichthyol / E	Solutio Cordes [®]	16B005	2
cordes hermann & co	Solutio Cordes [®]	16B010	2
ichthyol	Solutio Cordes [®]	17B008	2

- 4971 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2476 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Solutio Cordes*[®] geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	140	0	20 241
Typ C	0	50	4	4971

Die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7692 %)	92,5926 % (> 87,0370 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30996	30996	0,00	75,03
31076	31076	0,00	77,82

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spanischhopfenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 24.09.2019
Berichtsnummer 31554-2019-09-24
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spanischhopfenöl; Oleum origani cretici; Oregano 31%; Oreganoöl; Origanumöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Spanischhopfenöl	0131022-117999	31554	60	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	7921018-119483	31779	60	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	43878A-125814	32769	40	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	44314A-129096	33649	40	entfällt
Primavera	Spanischhopfenöl	00256M26	34368	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Spanischhopfenöl	43878A-123201	32939	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spanischhopfenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	23 725
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31554	31554	0,00	96,40
34368	34368	0,00	66,95
31779	31779	0,00	138,37
32769	32769	0,00	48,52
33649	33649	0,00	51,37

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spearmintöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30453-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spearmintöl; Oleum mentha spicata

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Spearmintöl	33894-111575BAG90451	31135	30	entfällt
Taoasis	Spearmintöl	946-120296	31685	60	entfällt
Taoasis	Spearmintöl	421012-129111	33481	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 835 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Spearmintöl	421012-126408	33200	40
Taoasis	Spearmintöl	421012-126408	33201	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Spearmintöl	27537-96244	1
Taoasis	Spearmintöl	421012-123260	1
Taoasis	Spearmintöl	421012-125373	1
Taoasis	Spearmintöl	106555-973	1
Taoasis	Spearmintöl	106555-5139	1

- 5020 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2487 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spearmintöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	23 835
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	5	0	5020

Die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7819 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31135	31135	0,00	59,13
31685	31685	0,00	55,71
33481	33481	0,00	49,93

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Stomahesive[®] Adhäsivpaste
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30974-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stomahesive[®] Adhäsivpaste

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive[®] Adhäsivpaste* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive[®] Adhäsivpaste* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ConvaTec Inc.	Stomahesive [®] Adh...	2D117	30974	80	entfällt
ConvaTec Inc.	Stomahesive [®] Adh...	2M084	31087	40	entfällt
ConvaTec Inc.	Stomahesive [®] Adh...	6L039	33474	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
ConvaTec Inc.	Stomahesive [®] Adhäsivpaste	6D079	32761	40
ConvaTec Inc.	Stomahesive [®] Adhäsivpaste	5G062	32954	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Convatec	Stomahesive [®] Adhäsivpaste	5G062	24

- 5001 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive[®] Adhäsivpaste* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stomahesive[®] Adhäsivpaste* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	24	0	5001

Die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive[®] Adhäsivpaste* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7708 %)	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
30974	30974	0,00	52,12
31087	31087	0,00	55,98
33474	33474	0,00	55,94

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Teebaumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30959-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum melaleuca alternifolia

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Teebaumöl	533902-109942BAG91303	30959	40	entfällt
Taoasis	Teebaumöl	34828-113642BAG91303	31134	40	entfällt
Taoasis	Teebaumöl	44737-121997	31762	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Teebaumöl	52642-125539	33017	40
Taoasis	Teebaumöl	52642-124527	33018	40
Primavera	Teebaumöl	00667A27	34396	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 38 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Teebaumöl	20269-116833	2
Taoasis	Teebaumöl	1469-117418	2
Taoasis	Teebaumöl	28348-119841	1
Taoasis	Teebaumöl	28348-121597	2
Caelo	Teebaumöl	15051807	1
Taoasis	Teebaumöl	28348-121515	1
Caelo	Teebaumöl	15051806	2
Caelo	Teebaumöl	15337105	1
Caelo	Teebaumöl	15337106	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-124559	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-124919	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-125539BAG91303	12
Taoasis	Teebaumöl	52642-12078	1
Taoasis	Teebaumöl	76283-778	1
Taoasis	Teebaumöl	76283-129307	2
Taoasis	Teebaumöl	90725-2423	1
Taoasis	Teebaumöl	92962-3613	1
Taoasis	Teebaumöl	92962-3626	2
Taoasis	Teebaumöl	92962-5142	3

- 4987 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2473 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Teebaumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	120	0	20 261
Typ C	0	38	0	4987

Die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7697 %)	100,0000 % (> 84,2105 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30959	30959	0,00	54,27
31134	31134	0,00	56,41
31762	31762	0,00	61,81

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thuja (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	33828-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thuja (etherisches Öl); Thuja-Öl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</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 *Thuja (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Thuja (etherisch. . .	66255-969	33828	40	entfällt
Taoasis	Thuja (etherisch. . .	66255-2932	34287	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Thuja (etherisches Öl)	28508-121881	34038	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Thuja (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thuja (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33828	33828	0,00	42,32
34287	34287	0,00	45,47

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thymianöl, rot
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30929-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl, rot; Oleum thymus vulgaris

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Thymianöl, rot	31911-109378	30929	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	9434-115427	31259	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-124964	32482	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	1829-125364	32981	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-2943	34103	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Thymianöl, rot	40517-121881	32472	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Thymianöl, rot	33092-111620	1
Taoasis	Thymianöl, rot	25394-118296	1
Taoasis	Thymianöl, rot	9434-115525	1
Taoasis	Thymianöl, rot	14381-117385	1
Taoasis	Thymianöl, rot	32444-118785	4
Taoasis	Thymianöl, rot	40517-121881	2
Taoasis	Thymianöl, rot	33635-120088	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-122713	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-123574	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-122852	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-124964	1
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-126921	1
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-127214	1
Taoasis/Sanacorp	Thymianöl, rot	1976-3455	1
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-3100	2
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-5867	2
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-3455	1
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-5865	1
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-6717	1

- 5000 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2474 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Thymianöl, rot* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, rot* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	40	0	20 341
Typ C	0	20	5	5000

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9450 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7707 %)	80,0000 % (> 68,0000 %)

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
34103	34103	0,00	27,48
32981	32981	0,00	24,38
32482	32482	0,00	34,50
30929	30929	0,00	26,75
31259	31259	0,00	21,38

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thymianöl, weiß / Korianderöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31552-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl, weiß / Korianderöl; Korianderöl; Oleum coriandri; Thymian Linalool Bio; Thymianöl, weiss

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Korianderöl	9324-114961	31552	60	entfällt
Taoasis	Korianderöl	25134-117444	31690	60	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Korianderöl	104709-126301	32792	40	entfällt
Primavera	Thymianöl, weiss	01067J25	33796	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, weiss	111400-970	33818	40	entfällt
Primavera	Thymianöl, weiss	00593E26	34176	40	entfällt
Taoasis	Korianderöl	109291-2941	34286	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss* / *Korianderöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 23 645 Spektren aus insgesamt 483 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thymianöl, weiss* / *Korianderöl*.
- 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
Taoasis	Korianderöl	104709-127188	33053	40
Taoasis	Thymianöl, weiss	925	33819	40
Taoasis	Korianderöl	9291-1307	33990	40
Primavera	Thymianöl, weiss	00146J26	34293	40
Primavera	Thymianöl, weiss	00535M26	34369	40

- 20 181 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
taoasis	Korianderöl	104709127	1
GEHE	Korianderöl	17050403	1
Taoasis	Korianderöl	9291-1307	1
Caelo	Korianderöl	15229607	1
Caelo	Korianderöl	16140401	1
Sanacorp	Korianderöl	18125703	1

- 5019 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2486 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, weiß / Korianderöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	23 645
Typ B	0	200	0	20 181
Typ C	0	6	0	5019

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7796 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33796	33796	0,00	35,64
34176	34176	0,00	39,03
33818	33818	0,00	61,48
32792	32792	0,00	60,73
31552	31552	0,00	58,30
31690	31690	0,00	68,73
34286	34286	0,00	54,82

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vetiver Bourbon Öl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31546-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vetiver Bourbon Öl; Oleum vetiveria zizanoides

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-116418	31546	60	entfällt
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119962	31684	60	entfällt
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-128198	33647	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124922	32810	40
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124922	33046	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-122195	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119174	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124600	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-123924	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-137885	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	108-232	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	2060-1665	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	2060-5667	4
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	2060-3449	1

- 5010 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2483 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Vetiver Bourbon Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vetiver Bourbon Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	15	0	5010

Die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7726 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31546	31546	0,00	32,44
31684	31684	0,00	29,82
33647	33647	0,00	29,72

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wacholderbeeröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31559-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wacholderbeeröl; Juniperi aetheroleum; Oleum juniperi e baccarae; Wacholderöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-116757	31559	60	entfällt
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-120900	31687	60	entfällt
Taoasis	Wacholderbeeröl	02JB0B-126047	32809	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Wacholderbeeröl	02JB0B-127283	32932	40
Taoasis	Wacholderbeeröl	1713-128196	33651	40
Primavera	Wacholderbeeröl	00497L26	34398	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Wacholderbeeröl	155-118896	1
Caelo	Wacholderbeeröl	16160706	1

- 5023 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wacholderbeeröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	77	43	20 261
Typ C	0	2	0	5023

Die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	64,1667 % (> 61,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8030 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31559	31559	0,00	23,98
31687	31687	0,00	25,63
32809	32809	0,00	21,71

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wachssalbe (stabilisiert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31111-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachssalbe (stabilisiert); Unguentum cereum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wachssalbe (stab...	13072102	31111	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	13307701	31167	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	14073701	31444	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	154243	31911	60	20151217*
Caelo	Wachssalbe (stab...	154244	31912	60	20151217*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- 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	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	30967	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	161215	32117	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	161334	32118	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	171714	33550	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	172942	34024	40

- 20 181 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 300 Spektren von 115 *Apo-Ident*-Kunden aus 57 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 54 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11355202	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12033602	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	7071204	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12209401	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12033701	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12209402	1
Anzag 07.12.12	Wachssalbe (stabilisiert)	12128702	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	20051012-1	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1218702	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1021303	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12378701	5
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	11
Caesar & Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	U-150513-2	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352051	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11355201	2
Gehe	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13159303	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13159302	7
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11321302	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13307701	16
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	20121305	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13307802	13
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1114E3212	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	14
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14073801	7
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	1
AHD	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	140737701	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	2113Q-03212	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1407301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14235901	12
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	140737012	1
VDL;6,45EUR;21.10.14	Wachssalbe (stabilisiert)	14235901	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14072801	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15025801	16
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14236001	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	28051511	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14236002	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15025702	11
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	15205402	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15205402	12
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	13
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424402	4
Henry Lamotte Olis GmbH...	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	1
Celo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424402	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424401	6
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1524301	1
Caerol/Phoenix	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16133401	14
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16121502	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16121501	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1524401	1
Caello/Phönix	Wachssalbe (stabilisiert)	16121501	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17014901	16
Gehe	Wachssalbe (stabilisiert)	16133401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	9
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17015002	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	6
Noweda	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Caesar und Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	1
GEHE	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Sanacoro W.E:06.03.18 ...	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17294202	8
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17294201	8
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18034602	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18034601	2
Caelo/Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	18034602	1
Hedinger GmbH & Co KG	Wachssalbe (stabilisiert)	18034602	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18162201	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18162202	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18258501	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	18258501	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	19040001	3
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Wachssalbe (stabilisiert)	19040001	1

- 4725 Spektren von 439 *Apo-Ident*-Kunden aus 2435 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachssalbe (stabilisiert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	23 725
Typ B	0	200	0	20 181
Typ C	0	298	2	4725

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7681 %)	99,3333 % (> 98,3333 %)

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
31111	31111	0,00	37,64
31167	31167	0,00	39,02
31444	31444	0,00	37,49
31911	31911	0,00	33,58
31912	31912	0,00	40,93

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **24.09.2019**
Berichtsnummer **30730-2019-09-24**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Warzensalbe Infe. ...	S031201.1	30730	40	entfällt
Infectopharm	Warzensalbe Infe. ...	S031201.1	30905	40	entfällt
Infectopharm	Warzensalbe Infe. ...	S121103.1	30906	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.
- 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
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S021601.1	32593	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S071602.1	32953	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S071602.1	33515	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S061801.1	34517	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 119 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Löwen City-Apotheke Bar...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	8032013	1
Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm (Phoenix)	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		38
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	3013I-07003	1
InfectoPharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
nfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S041301	1
Sanacorp	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
InfectoPharm/ E	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		3
infectipharm/Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Caelo	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S111202	1
gehe/infecto	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Euro OTC	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm / Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectopharmNoweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/Noweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Eigenherstellung	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Phoenix Le...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm / Alliance...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Noweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		5
Infecto/Spangro	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infecto/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infect/PX	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Phönix Gotha	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
InfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S0215011	1
PX/Infectop	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S0215011	3
Infectopharm Arzneimittel	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		8
Infectopharm/Kehr	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/K	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		3
Fagron	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		4
Ichthyol-Gesellschaft C...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/AHD	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	716A-03898	1
Infec/ Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Alliance H...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/G	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Noweda/Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Phoenix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
InfectoPharm/GEHE	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm / Alliance...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
InfectoPharm / Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/ Noweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
AHD	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm GmbH	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	s061801-1	1
InfectoPharma	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1

- 4906 Spektren von 441 Apo-Ident-Kunden aus 2460 Chargen von 140 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Warzensalbe InfectoPharm*[®] (*NRF 11.31*) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Warzensalbe InfectoPharm*[®] (*NRF 11.31*) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	160	0	20 221
Typ C	0	115	4	4906

Die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm*[®] (*NRF 11.31*) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9605 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7685 %)	96,6387 % (> 94,1176 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30730	30730	0,00	225,85
30905	30905	0,00	221,75
30906	30906	0,00	218,77

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wasser und wässrige Lösungen
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31047-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasser und wässrige Lösungen; Aloe Vera-Gel 1:1; Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert); Aloe Vera-Gel 10-fach konz.; Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert); Aqua; Bepanthen® Lösung; Retterspitz äußerlich; SyrSpend® SF pH4 Aromafrei; SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma; Wasser

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Wasser: Konserviertes, gereinigtes und destilliertes Wasser lassen sich spektral nicht unterscheiden. Führen Sie ggf. eine zusätzliche Prüfung zur Unterscheidung durch.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP08DR1	31047	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	13025802	31145	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 10...	13045901	31146	40	entfällt
Hedinger	Wasser	219066	31623	60	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1503D009	31670	60	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1503D017	31671	60	entfällt
Caelo	Wasser	15068701	31675	45	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1412D002	31722	60	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1503D017	31723	60	entfällt
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0ASHC	31857	60	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 10...	15185503	31862	60	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	15329203	31866	60	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	153292	31880	60	20151111*
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	153292	31881	60	20151111*
Caelo	Wasser	153943	32079	40	20151215*
Caelo	Aloe Vera-Gel 10...	161922	32313	40	20160707*
Retterspitz G...	Retterspitz äufe...	016100	32785	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äufe...	017058	33430	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äufe...	016240	33431	40	entfällt
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0C3FU	33612	40	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1704492/1	33787	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1045 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 19 verschiedenen Chargen.
- 22 920 Spektren aus insgesamt 471 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1565 Spektren von 40 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wasser	15068701	31675 [†]	15
Caelo	Wasser	153944	32081	40
Caelo	Wasser	153712	32083	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	162489	32580	40
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0B60L	32719	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	32737	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503255	32738	40
Retterspitz GmbH	Retterspitz äußerlich	016179	32784	30
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1603252/2	32842	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	32843	40
Caelo	Wasser	162553	32895	40
Caelo	Wasser	162867	32896	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	162912	32899	40
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0BJ61	32949	40
Caelo	Wasser	163533	33176	40
Caelo	Wasser	170018	33177	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	171341	33411	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	33501	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	17082002	33511	40
Caelo	Wasser	172191	33578	40
Caelo	Wasser	172192	33579	40
Caelo	Wasser	172220	33580	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	33631	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	172891	33736	40
Caelo	Wasser	172533	33741	40
Caelo	Wasser	172827	33742	40
Caelo	Wasser	172861	33743	40
Caelo	Wasser	172862	33744	40
Caelo	Wasser	172771	33745	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	172890	33970	40
Caelo	Wasser	171147	33977	40
Caelo	Wasser	172957	33978	40
Retterspitz GmbH	Retterspitz äußerlich	017192	34049	40
Caelo	Wasser	180045	34136	40
Caelo	Wasser	181105	34137	40
Caelo	Wasser	181354	34139	40
Caelo	Wasser	182286	34243	40
Caelo	Wasser	181952	34244	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	181943	34251	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	181255	34342	40

- 18816 Spektren aus insgesamt 397 Chargen von 197 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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.

- 270 Spektren von 93 *Apo-Ident*-Kunden aus 114 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 109 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	15185503	1
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	15185512	1
Fagron	Wasser	15D13-T07-021465	1
WEPA	Wasser	LOTAP0015	1
wepa	Wasser	LOTAP0019	1
Caelo	Wasser	15394201	1
Caesar & Loretz/Noweda	Wasser	15394501	1
Fagron	Wasser	15H25-T14-025670	1
Fagron	Wasser	15H25-T18-025678	1
Fagron	Wasser	15H25-T21-025683	1
Fagron	Wasser	15L15-T01-028672	1
Fagron	Wasser	15L14-T14-028664	1
Phoenix	Wasser	15L14-T14-028664	1
Fagron	Wasser	16C23-T06-031423	1
Wepa	Wasser	LOTAP0031	1
Caelo	Wasser	16223801	1
Caelo	Wasser		1
Caelo	Wasser	14IL38	1
Wepa	Wasser	LOTAP0020	1
Fagron	Wasser	15D13-T09-021469	1
Caelo	Wasser	16F13-T16-034297	1
Caelo	Wasser	151005027617	1
Hedinger	Wasser	219140	1
wepa	Wasser	LOTAP0034	1
Fagron	Wasser	16F13-T16-034297	1
Wepa/Wepa	Wasser	LOTAP0037	1
Caelo	Wasser	16F13-T18-34301	1
Fagron	Wasser	16F14-T09-034330	1
Caelo	Wasser	LOTAP0041	1
Fagron	Wasser	16K25-C20-17409	1
Euro OTC	Wasser	16F14-T07-034326	1
Fagron/Kehr	Wasser	16F13-T18-034301	1
Fagron	Wasser	15K10-T08-027626	1
Phönix EK:8,37 EUR 2L	Wasser	17B10-T18-041564	1
Midas	Wasser	16C22-T07-031410	1
Fagron	Wasser	16L12-T11-039624	1
Midas	Wasser	16L12-T25-039642	1
Caelo	Wasser	17114801	1
Fagron	Wasser	17C31-T05-043064	1
Fagron	Wasser	16L12-T25-039642	2
GEHE	Wasser	17114801	1
Caelo	Wasser	13121720	1
L30	Wasser	17291301	1
apomix/ Fiebig	Wasser	17H24-T09-044709	1
Caelo	Wasser	16F13-T11-034264	1
Caelo	Wasser	17219101	1
Caelo	Wasser	17277102	1
Fagron	Wasser	17F23-T06-045760	1
Caelo	Wasser	17282701	2
Fresenius /Noweda	Wasser	19KK24GA	1
Fagron	Wasser	17E05T07044067	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Wasser	17H24-T11-047713	1
Gehe	Wasser	17219101	1
Wepa	Wasser	AP0072	1
Fagron	Wasser	17L20-T02-051255	1
Caelo	Wasser	17145001	3
wepa	Wasser	LOTAP0075	1
Wepa	Wasser	LOTAP0072	1
Fagron	Wasser	17K27-T09-050544	1
Caelo	Wasser	18065601	3
Caelo	Wasser	LOTAP0078	1
Fagron	Wasser	17E05-T01-044045	1
Caelo	Wasser	17K27-T10-050547	1
Caelo	Wasser	18042901	1
Fagron	Wasser	18c13-T14-053737	1
Fagron	Wasser	18C19-T25	1
Fagron	Wasser	17K27-T11-050552	3
Caelo	Wasser	18093501	1
Fagron	Wasser	18E07-T08-055699	1
Caelo	Wasser	17K27-T16-050588	1
Caelo	Wasser	1733981	1
WEPA/WEPA	Wasser	LOTAP0088	1
Caelo	Wasser	18178302	2
Fagron	Wasser	18C19-T30-054012	1
Fagron	Wasser	18G16-T04-058129	1
Caelo	Wasser	18228801	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1503D009	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1410D020	4
Tiofarma B.V.	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1410D020	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	12
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	15C12/E	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1605291	6
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	15C12E	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1615584/2	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1609686	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	9
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	161558412	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1706769/1	3
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1706769	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712018	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712023/1	8
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	27121704	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712023/2	11
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712023/2	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	102653/1	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1802653/4	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1804245/1	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1802654	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503255	17
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	15C19/C	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503D017	1
Apomix/ Sanacorp	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	15C19/C	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1507318	3
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1507318	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1603252/2	10
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1612631	18
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1701543/3	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015	11
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1707302/1	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015	2
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015(2Flaschen)	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1704492/1	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1712024	6
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	2x1712024	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	720023-0003	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1800673/1	4
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1800673	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	18000673/1	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1800673/2	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1803724/2	7
Gehe	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1803724/2	1
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1806233/1	2
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1806233/2	1
Retterspitz/ Phoenix	Retterspitz äußerlich	17224	1
Retterspitz/ Phoenix	Retterspitz äußerlich	18045	1

- 4755 Spektren von 439 *Apo-Ident*-Kunden aus 2378 Chargen von 136 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wasser und wässrige Lösungen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1045	0	22 920
Typ B	0	1563	2	18 676
Typ C	0	265	5	4743

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 99,4258 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9453 %)	99,8722 % (> 99,6805 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7857 %)	98,1481 % (> 97,0370 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32785	32785	0,00	19,11
31146	31146	0,00	29,66
31862	31862	0,00	29,97
32313	32313	0,00	29,03
31047	31047	0,00	26,89
31857	31857	0,00	26,72
33612	33612	0,00	26,29
31671	31671	0,00	31,53
31723	31723	0,00	30,00
33430	33430	0,00	25,41
33787	33787	0,00	29,55
33431	33431	0,00	25,69
31145	31145	0,00	31,07
31866	31866	0,00	32,68
31880	31880	0,00	33,78
31881	31881	0,00	32,49
31670	31670	0,00	31,01
31722	31722	0,00	29,86
31623	31623	0,00	31,46
31675	31675	0,00	33,85
32079	32079	0,00	32,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Weißes Vaselineöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	32342-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weißes Vaselineöl; Oleum Vaselini album

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weißes Vaselineöl	162192	32342	40	20160729*
Caelo	Weißes Vaselineöl	15380806	32565	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Weißes Vaselineöl	14338604	32454	40
Caelo	Weißes Vaselineöl	14338604	32846	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo / Spangro	Weißes Vaselineöl	16219204	1
Caelo	Weißes Vaselineöl	17175506	1
Caelo	Weißes Vaselineöl	18226101	1

- 5022 Spektren von 449 *Apo-Ident*-Kunden aus 2489 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weißes Vaselineöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	3	0	5022

Die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9608 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7913 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32342	32342	0,00	24,81
32565	32565	0,00	25,70

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wintergreenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30455-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wintergreenöl; Oleum gaultheria procumbens; Wintergrünöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Wintergreenöl	5411006-117696	31543	56	entfällt
Taoasis	Wintergreenöl	1828-125286	32807	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 96 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 869 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Wintergreenöl	1828-125286	32936	40
Taoasis	Wintergreenöl	1953-128607	33624	40
Taoasis	Wintergreenöl	1953-128607	33625	40
Primavera	Wintergreenöl	00129A27	34399	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wintergreenöl	10318703	1
Taoasis	Wintergreenöl	423121-90971	1
Caelo	Wintergreenöl	10318714	1
Caelo	Wintergreenöl	13099202	1
Taoasis	Wintergreenöl	97540	1
Caelo	Wintergreenöl	13099205	1
Caelo	Wintergreenöl	15087406	1
Taoasis	Wintergreenöl	1303-121125	1
Taoasis	Wintergreenöl	2170-291	1
Taoasis	Wintergreenöl		1

- 5015 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2482 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wintergreenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wintergreenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	96	0	23 869
Typ B	0	159	1	20 221
Typ C	0	9	1	5015

Die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9606 %)	100,0000 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7749 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31543	31543	0,00	303,05
32807	32807	0,00	304,25

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ylang-Ylangöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31506-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ylang-Ylangöl; Canangaöl; Oleum cananga odorata; Oleum ylang-ylang; Ylang-Ylang extra

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ylang-Ylangöl	140114-115612	31506	60	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	07122-119828	31653	60	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	41813-124965	32808	40	entfällt
Primavera	Ylang-Ylangöl	00403M26	34382	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ylang-Ylangöl	43197-126348	33049	40
Taoasis	Ylang-Ylangöl	B966015-128199	33648	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5025 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2492 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ylang-Ylangöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	34	46	20 301
Typ C	0	0	0	5025

Die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	42,5000 % (> 38,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7679 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
34382	34382	0,00	69,31
32808	32808	0,00	74,46
31506	31506	0,00	86,39
31653	31653	0,00	36,18

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 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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zedernholzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30654-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zedernholzöl; Oleum cedrus deodara; Zedernöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-121034	31777	60	entfällt
Apotheker Bau...	Zedernholzöl	2.880926.1507	31851	60	entfällt
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125061	33199	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zedernholzöl	26473-83914BAG90451	30750	40
Taoasis	Zedernholzöl	1627-124623	32268	40
Taoasis	Zedernholzöl	1802-1975	34102	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis/Phönix	Zedernholzöl	3292687	1
Taoasis	Zedernholzöl	32812-113008	3
Taoasis	Zedernholzöl	381008-116967	1
Taoasis	Zedernholzöl	7891019-121034	1
Taoasis	Zedernholzöl	7711023-120348	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-122540	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-123089	2
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-120108	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-124172	1
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125917	1
Biofrid / Noweda	Zedernholzöl	17066	1
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125061	2
Taoasis	Zedernholzöl	1627-127827	1
Taoasis	Zedernholzöl	18302-128288	1
Taoasis	Zedernholzöl	1802-750	3
Taoasis	Zedernholzöl	1802-128288	3
Taoasis	Zedernholzöl	1802-972	1
Taoasis	Zedernholzöl	1802-1975	1
Taoasis	Zedernholzöl	2339-3615	2
Taoasis	Zedernholzöl	2339-3450	1
Taoasis	Zedernholzöl	SAP709-5143	1
Taoasis	Zedernholzöl	461016-6429	1

- 4994 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2471 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zedernholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	40	20 261
Typ C	0	31	0	4994

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7702 %)	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
31777	31777	0,00	66,75
33199	33199	0,00	63,87
31851	31851	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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zimtöl (Ceylon)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30957-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zimtöl (Ceylon); Oleum cinnamomi ceylanici; Zimtrinde 60%; Zimtrindeöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	121108-109782BAG90451	30957	40	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	1311130547-119819	31648	60	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-770	34107	40	entfällt
Primavera	Zimtöl (Ceylon)	00221A27	34375	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-126411	32791	40
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-126411	33202	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-129078	4

- 5021 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2491 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zimtöl (Ceylon)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 301
Typ C	0	4	0	5021

Die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7854 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30957	30957	0,00	228,06
34375	34375	0,00	105,37
31648	31648	0,00	178,38
34107	34107	0,00	180,60

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zirbelkieferöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	31553-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zirbelkieferöl; Oleum pinus cembra

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zirbelkieferöl	4892-117271	31553	60	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	3023-120087	31680	60	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	12069-127103	32934	40	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	10304-128929	33645	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zirbelkieferöl	201610159-126370	32793	40
Primavera	Zirbelkieferöl	00661A27	34386	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Oswald	Zirbelkieferöl	9971217	1
Caelo	Zirbelkieferöl	6158653	1

- 5023 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2490 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zirbelkieferöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	23 765
Typ B	0	40	40	20 301
Typ C	0	2	0	5023

Die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8030 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33645	33645	0,00	18,09
31680	31680	0,00	14,87
32934	32934	0,00	28,37
31553	31553	0,00	21,57

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 2.0-2019-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zypressenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	24.09.2019
Berichtsnummer	30457-2019-09-24
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zypressenöl; Oleum cupressus sempervirens

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zypressenöl	732-119820	31656	60	entfällt
Taoasis	Zypressenöl	43953-129229	33623	40	entfällt
Primavera	Zypressenöl	00177G25	33802	40	entfällt
Primavera	Zypressenöl	00403L25	33954	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 371 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	32806	40
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	33045	40
Primavera	Zypressenöl	00586C26	34169	40
Primavera	Zypressenöl	00660L26	34394	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Zypressenöl	487749-107790	1
Taoasis	Zypressenöl	487749-108547	1
Taoasis	Zypressenöl	514085-111139	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-115882	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-118623	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-118895	2
Taoasis	Zypressenöl	1039-121894	3
Taoasis	Zypressenöl	1039-122434	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	2
Taoasis	Zypressenöl	341012-123298	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-125965	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-27014	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-127323	6
Taoasis	Zypressenöl	43953-129229	1
Taoasis	Zypressenöl	45953-129229	1

- 5001 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 2477 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zypressenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	148	12	20 221
Typ C	0	23	1	5001

Die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	92,5000 % (> 90,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7708 %)	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	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33802	33802	0,00	50,54
33954	33954	0,00	50,87
31656	31656	0,00	71,78
33623	33623	0,00	69,48

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.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 77 Chargen. Daran wurden 3330 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Actavis	Abitima [®] clinic ...	145054	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	159997	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	159997	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1306020	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1705081	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1301020	80	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1607080	40	entfällt
Bayer	Ultrasicc [®]	33851A	40	entfällt
Bayer	Ultrapril [®]	22100A	40	entfällt
Bayer	Ultrasicc [®]	33614A	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	401B101	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	401B101	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	410B113	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	408C141	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	409A151	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	410B113	40	entfällt
Caelo	Fichtennadel-Fra...	162091	40	20160713*
Caelo	Melkfett Spezial...	162049	40	20160711*
Caelo	Ultraschall-Kont...	12031301	40	entfällt
Caelo	Vario-Grundlage	12077902	50	1405329
Caelo	Vario-Grundlage	13257102	40	1405330
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	234280	40	entfällt
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	237590	40	1407216
Dr. Wolff	Linola [®] akut 0,5%	334620	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sonnensc...	134530	40	entfällt
Einhorn-Apoth...	Rizol-Rohstoff	AL0413-1	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	14B18-T01-010352	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	14B18-T01-010352	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Ora-Plus [®]	3334081	60	entfällt
Fagron	Ora-Sweet [®]	3062252	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	60	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T08-010395	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T04-010395	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Koko	dermaviduals [®] Ba...	L003L13	60	entfällt
Paddock	Ora-Blend [®]	2280130	40	entfällt
Perrigo	Ora-Blend [®] SF	3112578	40	entfällt
Perrigo	Ora-Plus [®]	3334081	40	entfällt
Perrigo	Ora-Sweet [®]	3062252	40	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitra...	232961	60	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitra...	228718	40	entfällt
Primavera	Anissamenöl	00480L26	40	entfällt
Primavera	Douglasfichtenöl	00539M26	40	entfällt
Primavera	Ho-Blätteröl	00388M26	40	entfällt
Primavera	Jasmin, 4% in We...	00184A27	40	entfällt
Primavera	Lavandinöl	00508L26	40	entfällt
Primavera	Lavendelsalbeiöl	00057G26	40	entfällt
Primavera	Litseaöl	00496L26	40	entfällt
Primavera	Rose 10%	00721716	40	entfällt
Primavera	Rose, rein (ethe...	00099L26	40	entfällt
Primavera	Sanddornfruchtfl...	00346E26	40	entfällt
Primavera	Tolu Resinoid	00115A25	40	entfällt
Primavera	Zitronenverbenaöl	00540M26	40	entfällt
Salderman Gmb...	Salderman Basis ...	180123	40	entfällt
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissa...	N011	40	entfällt
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissa...	M031	40	entfällt
Stiefel	Physiogel [®] Hypoa...	6940	40	entfällt
Stiefel	Physiogel [®] Hypoa...	343P	40	entfällt
Stoko	Praecutan [®] Lotio...	011657101571	40	entfällt
Stoko	Praecutan [®] Lotio...	0915777806	40	entfällt
Taoasis	Rose, rein (ethe...	12014-120330H08	40	entfällt
Taoasis	Schwarzkümmelöl	504511-115611	40	entfällt
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	493887-105383BAC90451	40	entfällt
Taoasis	Tonka Extrakt	3636K08	40	entfällt
Taoasis	Vanilleextraktöl	789171-114788	40	entfällt

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 83 Chargen. Daran wurden 141 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Allergika/Kehr	Dermifant [®] Kinderlotion	1604060	1
Anzag	Capsaicin Flüssigextr...	120503801	1
Anzag/Galderma	Kerasal [®] Basissalbe	S075	1
Arkeo Immun UG	Rizol-Rohstoff	1192HJ	2
Bombastus	Vario-Grundlage	12375801	1
Caelo	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13D001	2
Caelo	Rizol-Rohstoff	15144304	1
Caelo	Vario-Grundlage	12077902	1
Caelo	Vario-Grundlage	16032402	1
Caelo	Vario-Grundlage	14331902	4
Caelo	Vario-Grundlage	13257102	2
Caelo	Vario-Grundlage	13143401	1
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	136840	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1202920v-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	150173th-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	60611dü-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120313Kn-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1503839-Na	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120333NN-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120323Lu-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120053NNR-2	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	6061204	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	12111205	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1205038-01	2
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1201010-01	1
EUro/AHD	Capsaicin Flüssigextr...	1205038-02	1
Fagron	Fitalite TM	1503259	2
Fagron	Ora-Blend [®] SF	3745164	1
Fagron	Ora-Blend [®] SF	4136370	1
Fagron	Ora-Sweet [®]	4247427	2
Fagron	Ora-Sweet [®]	3414679	1
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	2
Fagron	Versatile TM Rich	247224-0002	1
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	4
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T04-0130395	1
Galderma/Gehe	Kerasal [®] Basissalbe	S061	1
Galderma/Anzag	Kerasal [®] Basissalbe	S041	4
Gehe	Glyceroltrinitrat 5%	214895	1
Gehe	Glyceroltrinitrat 5%	221414	3
Gehe	Ora-Blend [®] SF	3112578	1
Gehe	Ora-Blend [®] SF	2038178	1
GSK Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	859R	1
GSK/Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	538T	1
Ichthyol	Milch Cordes [®] O/W Emu...	60613	1
Ichthyol - Gesellschaft	Milch Cordes [®] O/W Emu...	11D037	1
Ichthyol / Noweda	Milch Cordes [®] O/W Emu...	12D008	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
IchthyolGmbH/Anzag	Milch Cordes [®] O/W Emu...	12D003	2
Ichtyol, Noweda	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13d007	1
Perrigo	Ora-Blend [®] SF	2088609	1
Pharmapohl	Glyceroltrinitrat 5%	18102013A	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	226578	9
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	224310(ex)224658(in)	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	224310	5
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	219108	4
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	232961	3
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	AKD81	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	234783	2
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	25041301	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	228718	11
Pharmapol Arzneimitte...	Glyceroltrinitrat 5%	232961	6
Pharmapol/Zentrum Apo	Glyceroltrinitrat 5%	2913A-07002	1
PHOENIX 21.10.2013	Physiogel [®] Hypoallerg...	1142N	1
Phoenix/Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	399P	1
Phönix	Ora-Blend [®] SF	3475164	1
Phönix	Ora-Blend [®] SF	3434856	2
Sanacorp EK:10,80 ...	Dermifant [®] Kinderlotion	1705111	1
Spirig	Kerasal [®] Basissalbe	L0TR012	1
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissalbe	N021	1
Spirig/Gehe	Kerasal [®] Basissalbe	S076	1
Spirig/Sanacorp	Kerasal [®] Basissalbe	N011	1
Steidl/Phytolab	Rizol-Rohstoff	200812174102290	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	537T	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	926Q	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	270T	1
Stiefel/Noweda	Physiogel [®] Hypoallerg...	163R	1
Stiefel/Sanacorp	Physiogel [®] Hypoallerg...	10000	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	23772-119167	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	23772-118646	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	546022-122636	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	546022-114802	2
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	493887-105384	1
Taoasis	Wildrosen-Öl	106177-106175	1
Taoasis	Wildrosen-Öl	99149-99474	1

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*. nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

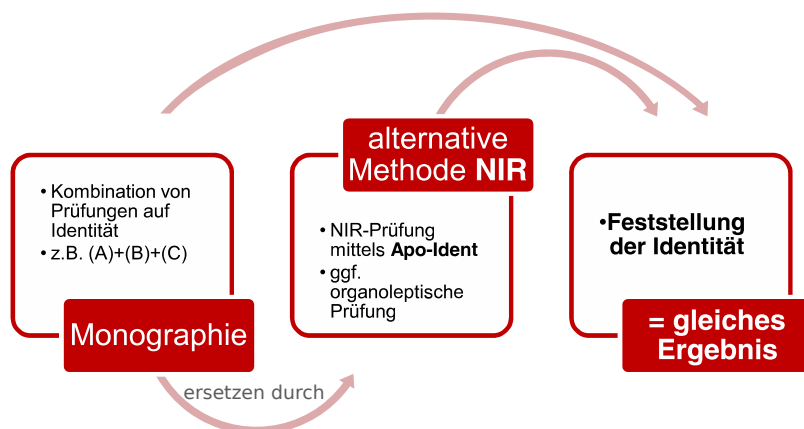


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#) unter 2. *Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in f) beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen

Im *Apo-Ident Update 2019-04* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell 1

Bacitracin
Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Capsaicin, natürlich
Dexamethason
Erythromycin
Heparin-Natrium
Norethisteronacetat
Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolon, mikronisiert
Prednison
Triamcinolon, mikronisiert
Triamcinolonacetonid

Submodell 2

Beclometasondipropionat
Betamethasondipropionat, mikronisiert
Clobetasolpropionat
Diphenylcyclopropanon
Gentamicinsulfat
Natriumbenzoat
Natriumcitrat
Oxybutyninhydrochlorid

Submodell 3

Alfatradiol
Chininhydrochlorid
Chininsulfat Dihydrat
Estriol
Pregnenolon
Progesteron, mikronisiert
Spironolacton
Testosteronpropionat

Submodell flüssig

2-Ethylhexyllaurat
Basiscreme DAC

Eucerin® cum Aqua Hydrophile Creme, nichtionisch DAB
Lanette®-Salbe (konserviert)
Squalan
Wollwachsalkoholcreme DAB
Wollwachsalkoholcreme 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 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (-)-Nicotin, *siehe* [Nicotin](#)
- Abitima® clinic Gesichtscreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Abitima® clinic Körpercreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Acidum dichloroaceticum, *siehe* [Dichloressigsäure](#)
- Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %, *siehe* [Salicyl-Vaselin 10%](#)
- Alfason Basis Cresa®, [21](#)
- Alfason® Repair, *siehe* [Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair](#)
- Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion, *siehe* [Lipolotio urea 5% F Körperlotion](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe* [Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme, [25](#)
- Allergika® – Basiscreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz., *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert), *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert), *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%, [29](#)
- Amciderm® Basiscreme, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Angelica archangelica oleum, *siehe* [Angelikawurzelöl](#)
- Angelikawurzelöl, [33](#)
- Anisöl Bio, [37](#)
- Anisi stellati aetheroleum, *siehe* [Anisöl Bio](#)
- Aqua, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Arganöl, [41](#)
- Asche Basis® Creme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Asche Basis® Fettsalbe, *siehe* [Fettsalben](#)
- Asche Basis® Lotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Asche Basis® Salbe, *siehe* [Salbe Asche Basis / Neribas®](#)
- Balm Bio Nature, [45](#)
- Bananen-Aroma, [49](#)
- Basilikumöl, [53](#)
- Basis Balm, *siehe* [Balm Bio Nature](#)
- Basiscreme Nature, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Basiscreme Taoasis, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Beifußöl, [57](#)
- Benzoe Siamöl 20%, [61](#)
- Bepanthen® Lösung, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Bepanthen® Wund- und Heilsalbe, [65](#)
- Bergamottöl, [69](#)
- Bergamotte, *siehe* [Bergamottöl](#)
- Bergbohnenkrautöl, [73](#)
- Blutorangenöl, *siehe* [Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl](#)
- Cajeput (etherisches Öl), *siehe* [Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl](#)
- Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [77](#)
- Campheröl, [83](#)
- Canangaöl, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
- Cardamom (etherisches Öl), [87](#)
- Caryophylli floris aetheroleum, *siehe* [Nelkenöl](#)
- Cistrosenöl, *siehe* [Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl](#)
- Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [91](#)
- Citronellöl, [97](#)
- Citronellaöl, *siehe* [Citronellöl](#)
- Citronenöl, *siehe* [Citronenöl / Limettenöl](#)
- Citronenöl / Limettenöl, [101](#)
- Citrus sinensis oleum, *siehe* [Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl](#)
- Contramarum-Aroma, [105](#)
- Cymbopogonis aetheroleum, *siehe* [Lemongrasöl](#)
- Dermatest Basis Salbe, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Dermatop® Basiscreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Dermatop® Basissalbe, [109](#)
- Dermifant® Kindercreme, *siehe* [Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme](#)
- Dexeryl®, [113](#)
- Dichloressigsäure, [117](#)
- Dimeticon-Salbe 10% SR, *siehe* [Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion](#)
- Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm®, [Lotion, 121](#)
- DMS®-Basiscreme Classic, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

DMS®-Basiscreme High Classic Plus, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Erdbeer-Aroma, [125](#)

Ethanol 70% rein / vergällt, [129](#)

Ethanolum 70% rein / vergällt, *siehe* [Ethanol](#)
[70% rein / vergällt](#)

Eucalypti aetheroleum, *siehe* [Cajeput](#) /
[Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) /
[Rosmarinöl](#)

Eucalyptusöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) /
[Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)

Eucerinum O/W-Grundlage, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Eucerinum W/O-Grundlage, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Excipial® Hydrocreme, *siehe* [Hydrophile](#)
[Salben](#)

Excipial® Lipocreme, *siehe* [Hydrophile](#)
[Salben](#)

Excipial® Mandelölsalbe, [139](#)

Excipial® U Hydrolotio, *siehe*
[Liniment-Salben](#)

Excipial® U Lipolotio, *siehe* [Hydrophile](#)
[Salben](#)

Excipial® U10 Lipolotio, *siehe* [Hydrophile](#)
[Salben](#)

Fabitop® Basis Creme, *siehe* [Hydrophile](#)
[Salben](#)

Fenchelöl, [143](#)

Fenistil® Gel, [147](#)

Fettsalben, [151](#)

Fichtennadelöl, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Fichtennadelöl / Kiefernadelöl /
Weihrauchöl / Weißtannenöl, [159](#)

Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl), *siehe*
[Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) /
[Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)

Gewürznelkenöl, *siehe* [Nelkenöl](#)

Grapefruitöl Bio, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#) /
[Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)

Grapefruitöl Bio / Orangenöl /
Blutorangenöl, [165](#)

Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, *siehe*
[Sebexol® Rezepturgrundlage](#) /
[Sebexol® Creme Lotio](#) / [Wofacutan](#)
[Waschlotion](#) / [Hans Karrer](#)
[Hydrocreme MikroSilber](#)

Hans Karrer Lipocreme MikroSilber, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Hans Karrer Lipolotion MikroSilber, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Himbeer-Aroma, [171](#)

Hydrophile Salben, [177](#)

Immortelleöl, [201](#)

Ingweröl, [205](#)

Japanisches Heilöl, *siehe* [Pfefferminzöl](#)

Juniperi aetheroleum, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)

Kajeputöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) /
[Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)

Kamille, blau (etherisches Öl), [209](#)

Kamillenöl, marokkanisch, [213](#)

Kamillenöl, röm., [217](#)

Kampferöl, *siehe* [Campheröl](#)

Karottensamenöl, [221](#)

Kiefernadelöl, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Korianderöl, *siehe* [Thymianöl, weiß](#) /
[Korianderöl](#)

Kreuzkümmelöl, [225](#)

La Roche-Posay Cold Cream Naturel, [229](#)

La Roche-Posay Toleriane, [233](#)

Lachsöl, [237](#)

Latschenkiefernöl, [241](#)

Lavendelöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) /
[Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) /
[Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)

Lavendula officinalis oleum, *siehe* [Cistrosenöl](#)
/ [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) /
[Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)

Lemongrasöl, [245](#)

Lemongrass bio, *siehe* [Lemongrasöl](#)

Limettenöl, *siehe* [Citronenöl](#) / [Limettenöl](#)

Limonis aetheroleum, *siehe* [Citronenöl](#)
/ [Limettenöl](#)

Liniment-Salben, [249](#)

Linola® Ö/W-Creme, *siehe* [Liniment-Salben](#)

Linola® Creme, *siehe* [Liniment-Salben](#)

Linola® Fett, *siehe* [Linola® Fett Creme](#) /
[Linola® H Fett N](#) / [Alfason®](#)
[Repair](#)

Linola® Fett Creme, *siehe* [Linola® Fett](#)
[Creme](#) / [Linola® H Fett N](#) /
[Alfason® Repair](#)

Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N /
Alfason® Repair, [255](#)

Linola® H Fett N, *siehe* [Linola® Fett Creme](#)
/ [Linola® H Fett N](#) / [Alfason®](#)
[Repair](#)

Linola® Hautmilch, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Linola® Sept, *siehe* [Liniment-Salben](#)

Lipoderm® Lotion, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Lipolotio urea 5% F Körperlotion, [259](#)

Lygal® Kopfsalbe N 3%, [263](#)

Lygal® Salbengrundlage, [267](#)

- Majoranöl, 271
 Majoranae aetheroleum, *siehe* [Majoranöl](#)
 Majoransalbe, *siehe* [Fettsalben](#)
 Mandarinenöl, grün, 275
 Manukaöl, 279
 Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* [Teebaumöl](#)
 Melisse 30 % (etherisches Öl), 283
 Melissenöl, 287
 Melissenöl, indisch, *siehe* [Citronellöl](#)
 Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* [Pfefferminzöl](#)
 Muskatellersalbeiöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
 Myrrhenöl, 291
 Myrtenöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)

 Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe* [Allergika](#)
 [Nachtkerzenölcreme 20%](#) / [Dermifant® Kindercreme](#)
 Nelkenöl, 295
 Neribas® Creme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
 Neribas® Fettsalbe, *siehe* [Fettsalben](#)
 Neribas® Salbe, *siehe* [Salbe Asche Basis](#) / [Neribas®](#)
 Neroliöl, 299
 Neuroderm® Pflege Lotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
 Neuroderm® Pflegecreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
 Neuroderm® Pflegecreme Lipo, 303
 Niaouliöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
 Niauliöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
 Nicotin, 307
 Nikotin, *siehe* [Nicotin](#)
 Nourivan™ Antiox, *siehe* [Liniment-Salben](#)

 Ocimum basilicum oleum, *siehe* [Basilikumöl](#)
 Oleum abies alba, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
 Oleum angelicae (e radice), *siehe* [Angelikawurzelöl](#)
 Oleum aniba roseodora, *siehe* [Rosenholzöl](#)
 Oleum Anisi stellati, *siehe* [Anisöl Bio](#)
 Oleum anthemis nobilis, *siehe* [Kamillenöl](#), röm.
 Oleum Arganiae, *siehe* [Arganöl](#)
 Oleum artemisia vulgaris, *siehe* [Beifußöl](#)
 Oleum bergamottae, *siehe* [Bergamottöl](#)
 Oleum boswellia serrata, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)

 Oleum Cajeputi artificiale, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
 Oleum cananga odorata, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
 Oleum caryophylli, *siehe* [Nelkenöl](#)
 Oleum cedrus deodara, *siehe* [Zedernholzöl](#)
 Oleum cinnamomi ceylanici, *siehe* [Zimtöl \(Ceylon\)](#)
 Oleum citri, *siehe* [Citronenöl](#) / [Limettenöl](#)
 Oleum citrus aurantifolia, *siehe* [Citronenöl](#) / [Limettenöl](#)
 Oleum citrus aurantium, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
 Oleum citrus aurantium var. amara, *siehe* [Neroliöl](#)
 Oleum citrus bergamia, *siehe* [Bergamottöl](#)
 Oleum citrus paradisi, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#) / [Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)
 Oleum citrus sinensis, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#) / [Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)
 Oleum coriandri, *siehe* [Thymianöl](#), weiß / [Korianderöl](#)
 Oleum cuminum cyminum, *siehe* [Kreuzkümmelöl](#)
 Oleum cupressus sempervirens, *siehe* [Zypressenöl](#)
 Oleum cymbopogon martinii, *siehe* [Palmarosaöl Bio](#)
 Oleum cymbopogon winterianus, *siehe* [Citronellöl](#)
 Oleum daucus carota, *siehe* [Karottensamenöl](#)
 Oleum eucalypti, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
 Oleum foeniculum vulgare var. dulce, *siehe* [Fenchelöl](#)
 Oleum gaultheria procumbens, *siehe* [Wintergreenöl](#)
 Oleum helichrysum italicum, *siehe* [Immortelleöl](#)
 Oleum hyssopus officinalis, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
 Oleum juniperi e baccarae, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)
 Oleum lavendula officinalis, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
 Oleum leptospermum scoparium, *siehe* [Manukaöl](#)
 Oleum Majoranae, *siehe* [Majoranöl](#)
 Oleum melaleuca alternifolia, *siehe* [Teebaumöl](#)
 Oleum melaleuca viridiflora, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)

- Oleum mentha spicata, *siehe* [Spearmintöl](#)
Oleum menthae piperitae dopp. rectific., *siehe* [Pfefferminzöl](#)
Oleum myrrha, *siehe* [Myrrhenöl](#)
Oleum neroli, *siehe* [Neroliöl](#)
Oleum niaouli, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
Oleum ocimum basilicum, *siehe* [Basilikumöl](#)
Oleum olibanum, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
Oleum origani cretici, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
Oleum ormenis multicaulis, *siehe* [Kamillenöl](#), [marokkanisch](#)
Oleum palmarosae, *siehe* [Palmarosaöl Bio](#)
Oleum pelargonium graveolens, *siehe* [Rosen-Geranie-Öl Bio](#)
Oleum pini pumilionis, *siehe* [Latschenkiefernöl](#)
Oleum pini sibiricum, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
Oleum pini silvestris, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
Oleum pinus cembra, *siehe* [Zirbelkieferöl](#)
Oleum pogostemon cablin, *siehe* [Patchouli Öl](#)
Oleum rosmarini, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
Oleum salviae, *siehe* [Salbeiöl](#)
Oleum salviae sclarea, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
Oleum styrax tonkinensis, *siehe* [Benzoe Siamöl 20%](#)
Oleum thymus vulgaris, *siehe* [Thymianöl](#), [rot](#)
Oleum vanillae planifoliae, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
Oleum Vaselini album, *siehe* [Weißes Vaselineöl](#)
Oleum vetiveria zizanioides, *siehe* [Vetiver Bourbon Öl](#)
Oleum ylang-ylang, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
Oleum zingiber officinalis, *siehe* [Ingweröl](#)
Optiderm® Lotion, *siehe* [Dimeticon-Salbe 10% SR](#) / [Optiderm® Lotion](#)
Orangen-Aroma, [311](#)
Orangenöl, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#) / [Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)
Oregano 31%, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
Oreganoöl, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
Origanumöl, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
Ormenis multicaulis oleum, *siehe* [Kamillenöl](#), [marokkanisch](#)
Palmarosaöl Bio, [317](#)
Panthenol-Salbe Lichtenstein, [321](#)
Pappelsalbe, *siehe* [Fettsalben](#)
Parfümöl Vanille, [325](#)
Patchouli Öl, [329](#)
Petitgrainöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Myrtenöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
Pfefferminzöl, [333](#)
Piceae aetheroleum, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
Pini pumilionis aetherolum, *siehe* [Latschenkiefernöl](#)
Protegin® XN, *siehe* [Fettsalben](#)
Ravensara (etherisches Öl), [337](#)
Ravintsara (etherisches Öl), *siehe* [Ravensara \(etherisches Öl\)](#)
Retterspitz äußerlich, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
Rosen-Geranie-Öl Bio, [341](#)
Rosengeranie, *siehe* [Rosen-Geranie-Öl Bio](#)
Rosenholzöl, [345](#)
Rosmarin Campheröl, [349](#)
Rosmarinöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
Rosmarini aetheroleum, *siehe* [Cajeput](#) / [Eucalyptusöl](#) / [Niaouliöl](#) / [Rosmarinöl](#)
Salbe Asche Basis / Neribas®, [353](#)
Salbeiöl, [359](#)
Salicyl-Vaseline 10%, [363](#)
Salvia officinalis oleum, *siehe* [Salbeiöl](#)
Sandelholzöl, [367](#)
Schafgarbenöl, [371](#)
Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage, *siehe* [Sebexol® Rezepturgrundlage](#) / [Sebexol® Creme Lotio](#) / [Wofacutan Waschlotion](#) / [Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber](#)
Sebexol® Creme-Lotio pH 5, *siehe* [Sebexol® Rezepturgrundlage](#) / [Sebexol® Creme Lotio](#) / [Wofacutan Waschlotion](#) / [Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber](#)
Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [375](#)
Siam-Benzoe (Lösung), [383](#)
Solutio Cordes®, [387](#)
Spanischhopfenöl, [391](#)
Spearmintöl, [395](#)
Spiritus 70% rein / vergällt, *siehe* [Ethanol 70% rein / vergällt](#)
Sternanisöl, *siehe* [Anisöl Bio](#)
Stomahesive® Adhäsivpaste, [399](#)

SyrSpend® SF pH4 Aromafrei, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)

SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)

Teebaumöl, [403](#)

Thuja (etherisches Öl), [407](#)

Thuja-Öl, *siehe* [Thuja \(etherisches Öl\)](#)

Thymian Linalool Bio, *siehe* [Thymianöl, weiß / Korianderöl](#)

Thymianöl, rot, [411](#)

Thymianöl, weiß / [Korianderöl](#), [415](#)

Thymianöl, weiss, *siehe* [Thymianöl, weiß / Korianderöl](#)

Unguentum cereum, *siehe* [Wachssalbe \(stabilisiert\)](#)

Unguentum dimeticoni 10% SR, *siehe* [Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion](#)

Unguentum majoranae, *siehe* [Fettsalben](#)

Unguentum Populi, *siehe* [Fettsalben](#)

Vanille-Parfümöl, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)

Vanilleöl, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)

Vetiver Bourbon Öl, [419](#)

Wacholderöl, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)

Wacholderbeeröl, [423](#)

Wachssalbe (stabilisiert), [427](#)

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31), [433](#)

Wasser, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
Wasser und wässrige Lösungen, [439](#)

Weißes Vaselineöl, [447](#)

Weißtannenöl, *siehe* [Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl](#)

Weihrauchöl, *siehe* [Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl](#)

Wintergrünöl, *siehe* [Wintergreenöl](#)

Wintergreenöl, [451](#)

Wofacutan Waschlotion, *siehe* [Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber](#)

Ylang-Ylang extra, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
Ylang-Ylangöl, [455](#)

Ysopöl, *siehe* [Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl](#)

Zedernöl, *siehe* [Zedernholzöl](#)

Zedernholzöl, [459](#)

Zimtöl (Ceylon), [463](#)

Zimtrinde 60%, *siehe* [Zimtöl \(Ceylon\)](#)

Zimtrindeöl, *siehe* [Zimtöl \(Ceylon\)](#)

Zingiber officinalis oleum, *siehe* [Ingweröl](#)

Zirbelkieferöl, [467](#)

Zitrone, *siehe* [Citronenöl / Limettenöl](#)

Zypressenöl, [471](#)