Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Fest

HiperScan GmbH

5. Dezember 2019

Validierungsdokumentation der Chemometrie-Datenbank des Nahinfrarot-Spektrometers *Apo-Ident*.
Berichtsnummer: **50-2.0-2019-05**
info@hiperscan.com, www.hiperscan.com

Inhaltsverzeichnis

Einleitung **11**
- Kontext dieses Dokuments . . . 11
- Kriterien für die Aufnahme von Substanzen . . . 12
- Validierungskonzept . . . 13
- Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen . . . 13
- Besonderheiten einzelner Substanzklassen . . . 16
- Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident* . . . 17
- Fazit . . . 17

Begriffserklärung **19**

Zusammenfassung **23**
- Validierproben . . . 23
- Ergebnis der Validierung . . . 24

Validierungsberichte **25**
- Acetylcystein . . . 25
- Acetylsalicylsäure . . . 29
- Aciclovir . . . 35
- Aescin, wasserlöslich . . . 39
- Albendazol . . . 43
- Alfatradiol . . . 47
- Allantoin . . . 55
- Allopurinol . . . 61
- alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat . . . 65
- Ambroxolhydrochlorid . . . 69
- Amifampridin . . . 75
- Amitriptylinhydrochlorid . . . 79
- Amphotericin B . . . 83
- Arginin . . . 87
- Argininhydrochlorid . . . 91
- Ascorbinsäure . . . 95
- Atropinsulfat . . . 101
- Bacitracin . . . 105
- Beclometasondipropionat . . . 111
- Benzocain . . . 115
- Benzoesäure . . . 121
- Benzydaminhydrochlorid . . . 125
- Betain-Monohydrat . . . 129
- Betamethason, mikronisiert . . . 133
- Betamethasondipropionat, mikronisiert . . . 137
- Betamethasonvalerat . . . 145
- Bifonazol . . . 161
- Biotin . . . 167
- Bismutgallat, basisches . . . 171
- Borsäure . . . 179
- Budesonid, mikronisiert . . . 183
- Butylhydroxytoluol . . . 189
- Butylscopolaminiumbromid . . . 195
- Calciumascorbat . . . 199
- Calciumcitrat-Tetrahydrat . . . 203
- Calciumgluconat . . . 209
- Calciumglycerophosphat . . . 215
- Calciumlactat-Pentahydrat . . . 221
- Calciumorotat-Dihydrat . . . 225
- Calciumpantothenat . . . 229

Campher, racemischer . . . 235
Cannabidiol . . . 239
Capsaicin, natürlich . . . 245
Captopril . . . 249
Carbomer 35000 / 50000 . . . 255
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) . . . 261
Cellulose, mikrokristallin . . . 267
Cetylstearylalkohole . . . 271
Chinidinsulfatdihydrat . . . 283
Chinindihydrochlorid . . . 287
Chininhydrochlorid . . . 291
Chininsulfat Dihydrat . . . 295
Chinolingelb . . . 299
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat . . . 303
Chloralhydrat . . . 309
Chloramphenicol . . . 315
Chlorhexidindiacetat . . . 325
Chlorocresol . . . 331
Chlortetracyclinhydrochlorid . . . 335
Cholesterol . . . 341
Cholinchlorid . . . 347
Cholinhydrogentartrat . . . 351
Ciclopirox-Olamin . . . 355
Ciclosporin . . . 361
Ciprofloxacinhydrochlorid . . . 367
Citronensäure . . . 371
Citronensäure-Monohydrat . . . 385
Citrullin . . . 391
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat . . . 395
Clindamycinhydrochlorid . . . 399
Clioquinol . . . 407
Clobetasolpropionat . . . 417
Clonidinhydrochlorid . . . 429
Clotrimazol . . . 433
Coffein . . . 449
Colecalciferol-Trockenkonzentrat . . . 455
Colistinsulfat . . . 459
Cyanocobalamin / Ethinylestradiol . . . 463
Cyproteronacetat . . . 469
Cystin . . . 475
Dapson . . . 479
Dequaliniumchlorid . . . 483
Dexamethason . . . 489
Dexamethasonacetat . . . 499
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat . . . 505
D-Galactose . . . 509
Diclofenac-Natrium . . . 513
Diltiazemhydrochlorid . . . 519
Dimethylfumarat . . . 531
Diphenhydraminhydrochlorid . . . 535
Diphenylcyclopropenon . . . 541
Dithranol . . . 545
Doxycyclinhyclat . . . 551
Doxylaminhydrogensuccinat . . . 555
Eosin gelblich . . . 559
Ephedrinhydrochlorid . . . 563
Epinephrinhydrogentartrat . . . 567

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Ergotamintartrat . . . 573
Erythromycin . . . 577
Estradiolbenzoat . . . 593
Estradiol-Hemihydrat . . . 599
Estradiolvalerat . . . 605
Estriol . . . 611
Ethacridinlactat-Monohydrat . . . 619
Ethosuximid . . . 625
Ethylhydrogenfumarat-Calcium . . . 629
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium . . . 633
Fampridin . . . 637
Finasterid (Form III) . . . 641
Fluocinolonacetonid, mikronisiert . . . 645
Folsäure-Hydrat . . . 649
Fructose . . . 653
Furosemid . . . 661
Fusidinsäure . . . 665
Gelatine, weiß . . . 669
Gentamicinsulfat . . . 673
Glucose . . . 683
Glucose-Monohydrat . . . 691
Glutamin . . . 703
Glutaminsäure . . . 707
Glycin . . . 711
Glycopyrroniumbromid . . . 715
Gramicidin . . . 719
Griseofulvin . . . 723
Guaifenesin . . . 727
Harnstoff . . . 731
Heparin-Natrium . . . 745
Histamindihydrochlorid . . . 749
Histidin . . . 753
Hyaluronsäure-Natrium-Salz . . . 757
Hydrochinon . . . 761
Hydrochlorothiazid . . . 767
Hydrocortison . . . 773
Hydrocortisonacetat . . . 785
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s) . . . 797
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s) . . . 809
Ibuprofen . . . 813
Indometacin . . . 817
Inositol . . . 821
Iodoform . . . 825
Ipratropiumbromid . . . 831
Isosorbiddinitrat 40% . . . 835
Isoxsuprinhydrochlorid . . . 843
Kaliumcitrat . . . 847
Kaliumhydrogentartrat . . . 853
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat . . . 857
Kaliumsorbat . . . 861
Kaliumtartrat-Hemihydrat . . . 869
Ketaminhydrochlorid . . . 873
Ketoconazol . . . 877
Kolophonium . . . 883
Lactose-Monohydrat . . . 887
L-Äpfelsäure . . . 899
Levocarnitin . . . 903

Levothyroxin-Natrium . . . 907
L-Glutathion . . . 911
Lidocain . . . 915
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat . . . 923
L-Isoleucin . . . 933
Lithiumorotat-Monohydrat . . . 937
L-Leucin . . . 941
L-Phenylalanin . . . 945
L-Prolin . . . 949
L-Threonin . . . 953
L-Tryptophan . . . 957
Lysinhydrochlorid . . . 961
Macrogol 1500 . . . 965
Macrogol 4000 . . . 969
Magnesiumcitrat . . . 979
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat . . . 983
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig . . . 987
Magnesiumorotat-Dihydrat . . . 995
Magnesiumstearat . . . 999
Manganorotat-Dihydrat . . . 1003
Mannitol . . . 1007
Melatonin . . . 1021
Menthol . . . 1029
Mepivacainhydrochlorid . . . 1039
Mesalazin . . . 1043
Metamizol-Natrium-Monohydrat . . . 1047
Methacholiniumchlorid . . . 1051
Methionin . . . 1055
Methoxsalen . . . 1059
Methyl-4-hydroxybenzoat . . . 1065
Methylcellulosen . . . 1071
Methylcobalamin . . . 1079
Methylprednisolon . . . 1083
Metoclopramidhydrochlorid . . . 1087
Metoprololtartrat . . . 1091
Metronidazol . . . 1095
Miconazolnitrat . . . 1111
Minoxidil . . . 1121
Mometasonfuroat, mikronisiert . . . 1133
Monostearate . . . 1143
Mupirocin-Calcium . . . 1151
Naloxonhydrochlorid Dihydrat . . . 1155
Naphazolinhydrochlorid . . . 1159
Naphazolinnitrat . . . 1165
Naproxen . . . 1169
Natriumacetat-Trihydrat . . . 1173
Natriumascorbat . . . 1177
Natriumbenzoat . . . 1183
Natriumcalciumedetat . . . 1189
Natriumcitrat . . . 1193
Natriumcromoglicat . . . 1203
Natriumcyclamat . . . 1207
Natriumedetat . . . 1211
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat . . . 1219
Natriumsalicylat, gepulvert . . . 1223
Natriumtetraborat . . . 1227
Neomycinsulfat . . . 1231

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Neostigminbromid 1239
Nichtionische emulgierende Alkohole 1243
Nicotinamid 1247
Nicotinsäure 1253
Norethisteronacetat 1257
Nystatin 1261
Octenidindihydrochlorid 1267
Ofloxacin 1273
Omeprazol 1277
Ornithinaspartat 1281
Ornithinhydrochlorid 1285
Oxalsäure 1289
Oxetacain 1293
Oxybuprocainhydrochlorid 1297
Oxybutyninhydrochlorid 1301
Oxytetracyclinhydrochlorid 1305
Palmitoylascorbinsäure 1313
Pankreas-Pulver 1319
Papaverinhydrochlorid 1323
Paracetamol 1327
Patentblau V 1331
Phenazon 1335
Pheniraminmaleat 1339
Phenylbutazon 1343
Phenylephrinhydrochlorid 1347
Phenytoin 1351
Pilocarpinhydrochlorid 1355
Poloxamer 407 1361
Polymyxin-B-sulfat 1365
Povidon 25, löslich 1371
Povidon-Iod 1377
Prasteron 1383
Prednicarbat, mikronisiert 1389
Prednisolon Hydrogensuccinat 1399
Prednisolon, mikronisiert 1403
Prednisolonacetat 1415
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium 1425
Prednison 1431
Pregnenolon 1437
Prilocainhydrochlorid 1441
Procainhydrochlorid 1445
Progesteron, mikronisiert 1451
Promethazinhydrochlorid 1463
Propranololhydrochlorid 1467
Propyl-4-hydroxybenzoat 1473
Propyphenazon 1479
Pyridoxal-5-phosphat 1483
Pyridoxinhydrochlorid 1487
Resorcin 1493
Ribavirin 1499
Riboflavin 1503
Riboflavinphosphat-Natrium 1507
Saccharin-Natrium 1511
Saccharose 1517
Salicylsäure 1527
Scopolaminhydrobromid 1539
Selenhefe 1543

Serin 1547
Sildenafilcitrat 1551
Sojalecithin (Instantform) 1557
Sorbinsäure 1561
Sorbitol 1567
Spironolacton 1573
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi 1579
Stärke 1583
Stearinsäure 50 1591
Sulfacetamid 1595
Sulfadiazin 1599
Sulfogaiacol-Hydrat 1603
Tannin 1607
Taurin 1613
Testosteron 1617
Testosteronpropionat 1623
Tetracain Base 1631
Tetracainhydrochlorid 1637
Tetracyclinhydrochlorid 1647
Thalidomid 1653
Theophyllin 1657
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat 1661
Thiaminchloridhydrochlorid 1665
Thymol 1669
Tobramycinsulfat 1675
Tosylchloramid-Natrium 1679
Tranexamsäure 1683
Tretinoin 1687
Triamcinolon, mikronisiert 1697
Triamcinolonacetonid 1701
Triclosan 1715
Trometamol 1731
Tropicamid 1739
Tyrosin 1743
Tyrothricin 1747
Ubidecarenon 1751
Uridin 1755
Valin 1759
Vancomycinhydrochlorid 1763
Vanillin 1767
Wachse / Fette 1773
Weinsäure 1793
Wollwachsalkohole 1799
Xylitol 1803
Xylometazolinhydrochlorid 1807
Xylose 1813
Zinkacetat-Dihydrat 1817
Zinkgluconat 1821
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid 1825

Anhang **1831**
Zusätzliche Kalibrierproben (*Typ A*) 1831
Zusätzliche Validierproben (*Typ B*) 1835
Zusätzliche Validierproben (*Typ C*) 1851
Anforderungen an die Validierung 1977
Konformität von *Apo-Ident* mit dem *Europäischen Arzneibuch* 1978
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe 1979

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Literatur **1981**

Index **1983**

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

Die Referenzdatenbank ist in dem Softwaremodul *IdentModul* enthalten. Diesem werden während der Identprüfung mit *Apo-Ident* die Spektren von der dabei zum Einsatz kommenden *QuickStep*-Software zur Bewertung vorgelegt. In gleicher Weise werden bei den Validierungsläufen dem *IdentModul* alle Validierspektren nacheinander zur Bewertung vorgelegt. Das *IdentModul* antwortet jeweils (ohne Berücksichtigung der Eingangsvermutung) mit der identifizierten Substanz bzw. weist es als unbekannt ab. Diese Antwort wird für jede mögliche Eingangsvermutung auf Richtigkeit geprüft und gezählt.
Die Ergebnisse werden für jede Substanz zusammengefasst und in diesem Dokument wiedergegeben. Die Kernaussage dieses Validierungsberichts ist, dass für jeden Datenbankeintrag folgende Kriterien erfüllt sein müssen, damit *Apo-Ident* eine Prüfung auf Identität mittels NIR für die entsprechende Substanz/Substanzgruppe anbietet:

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche durch die *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden.
  - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 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 Pharmazeutik 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:

- Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
- Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
- Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist. Die Zweite-Stufe-Modelle sind im Anhang *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe* dokumentiert.

g) Liegen für alle Substanzklassen *chemometrische Modelle* vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

a) *Typ A*: Die Referenzspektren = Kalibrierspektren, aus denen die Datenbank aufgebaut wurde. Hierzu gehören auch Spektren von Substanzen, die mit dem *chemometrischen Modell* nicht identifiziert werden sollen, sie wurden aber in die Generierung mit aufgenommen, um die Selektivität zu erhöhen. (Das Modell „lernt“ dadurch, sich von anderen Substanzen abzugrenzen, die ihm eigentlich unbekannt sind.)

b) *Typ B*: Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind. Proben gelten dann als unabhängig, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben noch als unabhängig, wenn der Probenzug unabhängig erfolgte, d.h. wenn sie aus einem anderen Verkaufsbehälter stammten.)

c) *Typ C*: Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Spektren gehören sowohl zu Substanzen der zu prüfenden Substanzklasse als auch zu Substanzen aus anderen Klassen.

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

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

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

b) Nach Vorlage jedes Spektrums antwortet das *IdentModul*, ob es eine Substanz erkannt hat und welche Substanz erkannt wurde.

c) Die Antwort wird für jede mögliche Eingangsvermutung (jede messbare Substanz der Substanzklasse) auf Richtigkeit geprüft und nach *Richtig-Negativ*, *Falsch-Negativ*, *Richtig-Positiv* und *Falsch-Positiv* gezählt. Diese Zahlen werden für jede Substanz und zusätzlich im Abschnitt *Zusammenfassung* nach den Typen *A*, *B* und *C* getrennt angegeben.

d) Es ist kein einziges *Falsch-Positives* Ergebnis zugelassen.

e) Wird auch dieses Kriterium für alle Substanzklassen erfüllt, erfolgt die Freigabe des *IdentModuls*.

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Kommt es beispielsweise bei der Vorlage von 14 000 nicht der Substanz angehörigen Spektren zu keiner *falsch-positiven* Klassifikation, wird eine hypothetische Anzahl von drei *falsch-positiven* Ergebnissen angenommen (*Rule of Three* [10, 11]) und die *Spezifität* wird angegeben durch 100,0000 % (> 99,9786 %). Dabei gilt, je größer die Zahl der Validierspektren ist, welche die statistische Grundlage bilden, desto besser wird die aus der Validierung berechnete *Spezifität* durch die untere Schranke der *Spezifität* approximiert.

Das positive Ergebnis der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Probenspektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Begriffserklärung

Der folgende Abschnitt dient der Erklärung bzw. Definition von Fachbegriffen. Diese werden für das Verständis 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* Klassifikiationen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

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

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

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

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

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

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

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

[13]. Dabei entspricht m der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und n der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren). $\bar{\mathbf{X}}$ ist der Erwartungswert der sich für den Kalibrierdatensatz ergebenden Verteilung (also der Mittelwert der n eingehenden Messungen). $\mathbf{S}^{-1}$ ist die inverse Kovarianzmatrix [12] der Verteilung $\mathbf{X}$.
Der *Mahalanobis-Abstand* bietet Vorteile gegenüber dem euklidischen Abstand: Er berücksichtigt bei der Berechnung der Distanz die statistischen Eigenschaften einer Datenpunktmenge (Messserie), d.h. Mittelwert, Varianz und Kovarianz der Datenpunkte [14]. Der *Mahalanobis-Abstand* wird bei der Erstellung der Referenzdatenbank zur Bewertung der Spektren unterschiedlicher Proben einer Substanz eingesetzt.

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

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

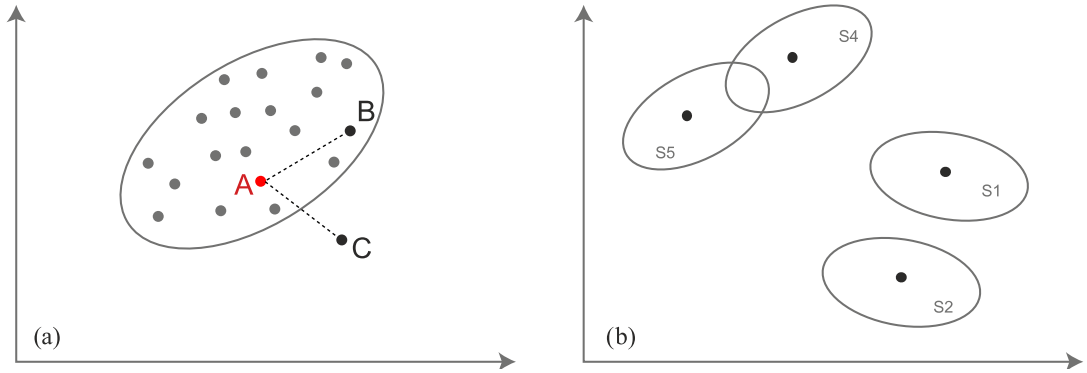


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidschen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidschen Distanzen sind jedoch gleich.

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* wurden insgesamt 312 146 Spektren von 32 160 verschiedenen Chargen von insgesamt 868 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	349	1789	99 518
Spezifische Klasse 26188	10	20	980
BtM - Arzneistoffe Fest	15	75	6951
Drogen	15	18	800

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 108 249 Spektren von 1902 Chargen von 389 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	505	1700	83 707
Drogen	263	490	22 603
BtM - Arzneistoffe Fest	17	58	4089
Spezifische Klasse 26188	10	14	589

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 110 988 Spektren von 2262 Chargen von 795 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	397	23 074	78 141
Drogen	284	5792	13 760
BtM - Arzneistoffe Fest	15	449	1003
Spezifische Klasse 26188	2	5	5

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 92 909 Spektren von 29 320 Chargen von 698 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	98 978	220	34 215 735
Typ B	0	69 530	2253	35 110 819
Typ C	0	73 646	2231	29 375 763

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 97 %)	99,840 88 % (> 99,836 86 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 97 %)	96,243 61 % (> 96,235 66 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,999 64 %)	95,219 91 % (> 95,144 05 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Acetylcystein**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20040-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Acetylcystein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylcystein	12299020	21315	40	20121026
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628	60	20121116
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228	60	20151116*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylcystein	161398	22469	60	20160520*
Euro OTC	Acetylcystein	1610011	22854	40	20161107*
Fagron	Acetylcystein	15C16-B06-308039	22886	40	20150402

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 949 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Acetylcystein	163340	23035	40
Euro OTC	Acetylcystein	1801037	23956	40
Euro OTC	Acetylcystein	1809026	24302	40
Fagron	Acetylcystein	18B01-B04-357511	24703	40
Euro OTC	Acetylcystein	1907008	24837	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 28 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylcystein	12299004	1
Caelo	Acetylcystein	10230713	1
Fagron	Acetylcystein	13A22N07	1
Euro OTC	Acetylcystein	12299010	1
Caelo	Acetylcystein	12299021	1
Euro OTC	Acetylcystein	120802601	2
Caelo	Acetylcystein	12299027	1
Caelo	Acetylcystein	130702601	1
Phönix	Acetylcystein	1208026	1
Phoenix goettin	Acetylcystein	1208026-01	1
Caelo	Acetylcystein	15114007	1
Caelo	Acetylcystein	15114013	2
Caelo	Acetylcystein	16139802	2
Sanacorp 07.03.2016 10,...	Acetylcystein	15114007	1
Euro OTC	Acetylcystein	1510016-01	2
Caelo	Acetylcystein	16139808	1
Euro OTC	Acetylcystein	1505011-01	1
Gehe	Acetylcystein	16139813	1
Farmalabor	Acetylcystein	P1701913-003	1
Caelo	Acetylcystein	1011171701	1
Caelo	Acetylcystein	16334006	3
phar	Acetylcystein	1610011-02	1

- 92 881 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	107 949
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	28	0	92 881

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 78,5714 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21315	22469	8,98	71,09
21628	22469	2,97	66,65
22228	22228	0,00	68,84
22469	22469	0,00	65,72
22886	22469	10,01	70,16
22854	22854	0,00	70,93

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Acetylsalicylsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20449-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Acetylsalicylsäure; Acidum acetylosalicylicum; Acidum acetylsalicylicum; ASS

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Acetylsalicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297509	21383	40	20131014
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597	45	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637	60	20140801

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042	22377	40	20160204*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1608037	22820	40	20160921*
Fagron	Acetylsalicylsäure	14E02-B04-297099	22949	40	20140515
Caelo	Acetylsalicylsäure	161316	23064	40	20160825*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 305 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 944 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1703010	23388	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	173098	23806	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805004	24120	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805003	24127	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 142 Spektren von 93 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1107007-01	1
Gehe	Acetylsalicylsäure	10365302	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	20030611-1	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	10099907	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212219	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	10040403	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212203	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257126	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212223	3
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1212005-01	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212230	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212233	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212234	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212236	2
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	6
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324101	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	1307024-01	1
Bombastus	Acetylsalicylsäure	1212005-01	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324109	3
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	13324109	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324119	1
EuRho	Acetylsalicylsäure	1307024-01	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297511	1
Phoenix	Acetylsalicylsäure	13324107	1
Phönix	Acetylsalicylsäure	13324114	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324118	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025-01	16
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324105	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14250101	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14189603	1
Fagron	Acetylsalicylsäure	14B10-B02-296841	1
sanacorp	Acetylsalicylsäure	14250101	1
EuRo Gehe	Acetylsalicylsäure	147026-01	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324116	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081301	3
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2152J13	1
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2077J14	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1501046-01	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	301115	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081308	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15122701	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081304	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334902	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334907	4
Calo	Acetylsalicylsäure	15334902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334910	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	815A-01012	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334914	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081310	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334914	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334917	2
L12	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023102	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	1110417	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	16131607	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023108	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023107	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	1061117/17023107	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023111	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023110	6
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042-02	1
Phoenix/Cealo	Acetylsalicylsäure	17356301	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17329204	3
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	17329204	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122602	5
EuRho	Acetylsalicylsäure	1407025-01	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	18108306	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122605	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	1703010-02	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122612	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	19116604	1

- 92 767 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 768 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	305	0	107 944
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	138	4	92 767

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0328 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,1831 % (> 95,0704 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21383	22377	6,76	55,88
21597	22377	9,39	54,61
21637	22820	12,49	53,76
22377	22377	0,00	56,15
22820	22820	0,00	55,87
22949	22377	7,29	49,87
23064	23064	0,00	58,38

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Aciclovir**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21677-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Aciclovir; Aciclovirum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Aciclovir* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aciclovir	`13B04-B40-294559`	`21677`	60	`AR-15-FG-002570-01`
Fagron	Aciclovir	`13B04-B40-302333`	`21761`	60	`20131217`
Fagron	Aciclovir	`14G07-B05-296462`	`21831`	60	`20140728`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-323362	22938	40
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-323362	22939	40
Fagron	Aciclovir	18I18-B04-356027	24570	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 26 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aciclovir	146501524	1
Fagron	Aciclovir	15AS15-B10-307743	1
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-307743	1
Fagron	Aciclovir	14g07-b05-296462	1
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-315379	13
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-323362	1
Fagron	Aciclovir	16K09-B05-328196	4
Fagron	Aciclovir	17G11-B01-339460	1
Fagron	Aciclovir	18I18-B04-355420	1
Fagron	Aciclovir	17G11-B01-342081	1
Caelo	Aciclovir	18118-B04-355420	1

- 92 883 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	26	0	92 883

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 76,9231 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21831	21677	12,12	73,27
21677	21677	0,00	70,58
21761	21677	5,30	71,71

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Aescin, wasserlöslich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20377-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Aescin, wasserlöslich; Aescinum solubile

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aescin, wasserlö…	12K22-N13	21237	40	20121127
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	1310020-01	21238	40	AR-15-FG-005777-01
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	1506038	21838	60	20150708*
Fagron	Aescin, wasserlö…	12I07-B40-306607	22610	40	1610369
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	1605021	22684	40	20160609*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Aescin, wasserlöslich	1612012	22988	40
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1807015-01	24187	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich*.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 825 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	74	6	110 908
Typ C	0	1	4	92 904

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22610	22610	0,00	18,62
21237	21238	2,85	16,88
21238	21238	0,00	13,23
21838	21838	0,00	11,88
22684	22684	0,00	11,19

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Albendazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21596-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Albendazol; Albendazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Albendazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Albendazol	`12J25-B40-293217`	21596	45	`AR-15-FG-002571-01`
Fagron	Albendazol	`14B05-B41-299704`	21730	60	`20140430`
Fagron	Albendazol	`16B04-B06-322057`	22968	40	`20160302`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 145 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 104 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	22940	40
Fagron	Albendazol	16B04-B06-329519	23017	40
Fagron	Albendazol	18C21-B04-351586	24578	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Albendazol	14B05B41-312959	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-305249	1
Fagron	Albendazol	14b05-b41-314321	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	1

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	145	0	108 104
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	5	0	92 904

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,8621 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21596	21596	0,00	49,27
21730	21596	20,61	50,83
22968	21596	20,29	51,22

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Alfatradiol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20292-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Alfatradiol; 17-alpha-Estradiolum; Alfatradiolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Alfatradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	20940	40	1402683
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476	120	20130812
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477	60	20130812

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714	50	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933	40	20151117
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934	40	20151117
Audor	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935	40	20161017
Audor	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	24662	40	20180804
Caelo	Alfatradiol	191599	24747	40	20190812*
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI	60	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511SI	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934SI	40	20151117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 650 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 599 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 460 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.

- 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	Alfatradiol	161804	23354	40
Euro OTC	Alfatradiol	1902020	24621	40
Caelo	Alfatradiol	191598	24738	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477SI	60
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933SI	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935SI	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Alfatradiol	161804	23354SI	40
Euro OTC	Alfatradiol	1902020	24621SI	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	24662SI	40
Caelo	Alfatradiol	191598	24738SI	40
Caelo	Alfatradiol	191599	24747SI	40

- 110 528 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 326 Spektren von 160 *Apo-Ident*-Kunden aus 133 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 128 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	2
Fagron	Alfatradiol	11D07-N19	1
Fagron	Alfatradiol	11K25-N01	3
Caelo	Alfatradiol	11061001	2
Caelo	Alfatradiol	11161805	4
Fagron	Alfatradiol	12D19-N03	6
Caelo	Alfatradiol	11061005	1
Caelo	Alfatradiol	11061004	1
Caelo	Alfatradiol	10319909	1
Caelo	Alfatradiol	12164201	3
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	1
Caelo	Alfatradiol	12H29-N05	2
Fagron	Alfatradiol	12H29-N05	4
Audor Pharma	Alfatradiol	APXP103DAA	2
Caelo	Alfatradiol	11161807	3
Fagron	Alfatradiol	XP101UT	1
Hirsch	Alfatradiol	12L19-N08	2
Caesar/Lorenz	Alfatradiol	11061001	1
Fagron	Alfatradiol	12L19-N08	7
Fagron	Alfatradiol	12L19-No8	1
Caelo	Alfatradiol	10319904	1
Caelo	Alfatradiol	12164207	6
Caelo	Alfatradiol	111161607	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	19
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Alfatradiol	12164207	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-No6	2
Fagron	Alfatradiol	11k25-N01	1
carlo	Alfatradiol	10319903	1
Audor Pharma	Alfatradiol	APXPC0071A	2
Caelo	Alfatradiol	13130805	5
Caelo	Alfatradiol	511211	1
Caelo	Alfatradiol	13130806	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	1
Euro OTC	Alfatradiol	121696	1
Caelo	Alfatradiol	13130808	1
Phönix	Alfatradiol	APXPC0071A	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N09	1
Caelo	Alfatradiol	5051406	1
Sanacorp	Alfatradiol	13201605	1
Fagron	Alfatradiol	13201605	1
Fagron	Alfatradiol		1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32	2
Caelo	Alfatradiol	13201605	2
VDL 1.7.14;40.30 euro	Alfatradiol	13G19-N06	1
Caelo	Alfatradiol	14037904	3
Fagron	Alfatradiol	13L30B32-290741	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5100461A	2
Caelo	Alfatradiol	14139103	6
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294945	4
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290739	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294942	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99	1
Caelo	Alfatradiol	14139104	13
Fagron	Alfatradiol	13130b32290742	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1404001-01A	1
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290742	1
Fagron	Alfatradiol	14722-B30-302018	1
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Fagron	Alfatradiol	5102432	1
Caelo	Alfatradiol	2061504	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5104925A	6
Fagron	Alfatradiol	14I22-B30	1
Caelo	Alfatradiol	14I22-B30-302019	1
Caelo	Alfatradiol	14139102	2
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310227	4
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1504015-01A	2
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310228	3
Caelo	Alfatradiol	14130104	1
Kwizda	Alfatradiol	529068	1
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	2
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310229	3
Shandong northwest manu…	Alfatradiol	AEC151211	1
Caelo	Alfatradiol	15380001	8
Fagron	Alfatradiol	12J27-B08-314546	1
Caelo	Alfatradiol	14318502	1
Caelo	Alfatradiol	15356801	15
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-314546	1
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-310227	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Caelo	Alfatradiol	5107516	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08	1
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Phönix	Alfatradiol	15356801	1
Shandong Northwest Manu…	Alfatradiol	AEC160522	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP514925A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-42P2945A	3
Caelo	Alfatradiol	14139105	2
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318783	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-321786	1
Fagron	Alfatradiol	14/22-B30-302017	1
Caelo	Alfatradiol	1536801	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01	1
Fagron	Alfatradiol	16g05-b01-324614	1
Anzag / Gehe	Alfatradiol	14C20-B02-294943	1
Fagron	Alfatradiol	324614	1
Sanacorp, 39,57EUR, 27.1.17	Alfatradiol	700670-0011	1
Caelo	Alfatradiol	14318509	1
Caelo	Alfatradiol	15356804	6
Audor Pharma	Alfatradiol	33-16-I-62P2985A	1
Fagron	Alfatradiol	15J27B08318164	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-328254	1
Gehe	Alfatradiol	16087501	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP3316I62P2985A	1
Caelo	Alfatradiol	16087501	6
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-326866	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-324614	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	3
Euro OTC	Alfatradiol	AP33-16-l-62P2985A	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318164	3
Sanacorp	Alfatradiol	15356804	1
Caelo	Alfatradiol	14318512	3
Caelo	Alfatradiol	4318512	1
Caelo	Alfatradiol	16087502	6
Caesar&Lorenz/Phoenix	Alfatradiol	16087502	1
Fargon/Kehr	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Noweda	Alfatradiol	16G05-B01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-335789	4
Caesar und Loretz GmbH	Alfatradiol	16087502	1
Caelo	Alfatradiol	16087507	1
Fgron / Alliance Healthc.	Alfatradiol	16G05-B01-328254	1
Caelo	Alfatradiol	16G05-B01-335789	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-325108	1
Caelo	Alfatradiol	16087504	8
Audor Pharma	Alfatradiol	AP21-16-II-14P4511A	4
Fagron	Alfatradiol	16G05-801	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-Bo1-332379	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11	2
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-334055	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-337352	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-345093	2
Caelo	Alfatradiol	17G03-B11-341398	1
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-02	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-341398	2
Caelo	Alfatradiol	16087512	3
Euro OTC	Alfatradiol	160301901	1
Caelo	Alfatradiol	14318511	1
Caelo	Alfatradiol	160875105728	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-346962	1
Caelo	Alfatradiol	16180408	2
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05	2
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	1
Fagron	Alfatradiol	9011904	1
Caelo	Alfatradiol	16180409	3
Gatt-Koller	Alfatradiol	1803210	2
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-352724	1
Gatt-Koller	Alfatradiol	180077661	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-354802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-348863	1
Caelo	Alfatradiol	16087511	1
Chiracon GmbH	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3624	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16180408	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16087512	1
Caelo	Alfatradiol	19A24-B03-360709	1

- 92 583 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 696 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	650	0	107 599
Typ B	0	460	0	110 528
Typ C	0	321	5	92 583

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0769 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,4663 % (> 97,5460 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22934	22511	2,37	21,53
22511	22511	0,00	21,74
22935	24747	12,71	29,54
21714	21714	0,00	20,04
22933	20940	3,25	22,20
24747	24747	0,00	27,09
21476	22511	5,44	21,62
20940	20940	0,00	20,73
21477	22511	7,74	21,96
24662	22511	7,90	21,56

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Allantoin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20079-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Allantoin; Allantoinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Allantoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Allantoin	13I03-B05	21216	40	20130927
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625	60	20140718
Euro OTC	Allantoin	1609012	22750	40	20161006*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Allantoin	162289	22756	40	20160815*
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	22810	40	20161006
Caelo	Allantoin	172346	23629	40	20171019*
Caelo	Allantoin	172346	23635	40	20171019*
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	24095	40	20170213

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 909 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Allantoin	181586	24235	40
Euro OTC	Allantoin	1811006	24344	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 309 Spektren von 129 *Apo-Ident*-Kunden aus 85 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 82 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	11247504	5
Caelo	Allantoin	20071202	1
Caelo	Allantoin	81542358	2
Caelo	Allantoin	11247510	2
Fagron	Allantoin	12C30-N04	1
Caelo	Allantoin	140512	1
Caelo	Allantoin	20140612-15	1
Caelo	Allantoin	11247511	2
Caelo	Allantoin	12251501	4
Sanacorp	Allantoin	12251501	1
Caelo	Allantoin	12251502	2
Caelo	Allantoin	12251505	7
Caelo	Allantoin	1225101	1
Caelo	Allantoin	1113E-01087	1
Caelo	Allantoin	2713431	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251505	1
Fagron	Allantoin	11J11-N11	3
Caelo	Allantoin	12251510	9
Caelo	Allantoin	10318313	1
Fagron	Allantoin	13A21-N07	3
Caelo	Allantoin	1251505	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Allantoin	12251505	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251510	1
Sanacorp	Allantoin	12251510	1
Caelo	Allantoin	10064015	1
Caelo	Allantoin	12374401	1
Caelo	Allantoin	12251511	1
Fagron	Allantoin	12B09-N09	1
Gehe	Allantoin	12251510	1
Caelo	Allantoin	10318305	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374403	1
Caelo	Allantoin	10064012	1
Caelo	Allantoin	12374403	8
Caelo	Allantoin	10064008	4
celo/Jenne	Allantoin	12374403	1
Caelo	Allantoin	2264594	1
Caelo	Allantoin	12374404	2
Sanacorp	Allantoin	12374409	2
Caelo	Allantoin	12374409	15
Fagron	Allantoin	13G16-N07	6
Caelo	Allantoin	2713448	1
Caelo	Allantoin	12374407	4
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Fagron	Allantoin	13I03-B05-289430	1
Fargron/AHD	Allantoin	13G16-N07	1
Caelo	Allantoin	5051402	1
Caelo	Allantoin	12374414	8
Caelo	Allantoin	12374415	10
Caelo	Allantoin	12374408	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Allantoin	1401046-01	3
Caelo	Allantoin	10318312	1
Phoenix 08.10.14	Allantoin	1401046-01	1
VDL 17.10.14	Allantoin	12374415	1
Fagron	Allantoin	5011E-01087	1
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	7
Euro OTC	Allantoin	140104601	1
Caelo	Allantoin	12374422	8
Anzag;18.03.15;2,76EUR	Allantoin	14247602	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374415	1
Caelo	Allantoin	12374417	1
Caelo	Allantoin	12374423	2
Caelo	Allantoin	14247602	6
Sanacorp	Allantoin	12374422	1
Gehe	Allantoin	14247603	1
Caelo	Allantoin	12374418	2
Caelo	Allantoin	14247609	7
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	14247602	1
Caelo	Allantoin	15220006	14
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374416	1
Caelo	Allantoin	15220004	1
Caelo	Allantoin	15220005	2
Euro OTC	Allantoin	1406011-02	1
Caelo	Allantoin	1522008	1
Caelo	Allantoin	15220008	7
Caelo	Allantoin	4247602	1
Euro OTC	Allantoin	140601103	1
Caelo	Allantoin	15220007	4
Caelo	Allantoin	15275302	1
Caesar&Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Caelo	Allantoin	15220010	3
Caelo	Allantoin	15220012	10
Caelo	Allantoin	15220011	2
Euro OTC	Allantoin	15220008	2
Caelo	Allantoin	152200012	1
EuRho / Phoenix	Allantoin	1406011-03	1
Caelo	Allantoin	15275305	2
Caelo	Allantoin	15275312	8
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	7
Caelo	Allantoin	16228903	9
Caelo	Allantoin	15275304	2
AHD	Allantoin	1609012-01	1
Euro OTC	Allantoin	1406011	2
Kehr	Allantoin	15220008	1
Caelo	Allantoin	1522000	1
Caelo	Allantoin	28101702	1
Caelo	Allantoin	16228906	11
Caelo	Allantoin	121127	1
Caelo	Allantoin	16228904	1
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	1
Caelo	Allantoin	16228915	19
Euro OTC	Allantoin	160901202	1
Noweda	Allantoin	16228915	1
EuRho	Allantoin	1406011-04	1
Ichthyol-Gesellschaft	Allantoin	16228915	1
Caelo	Allantoin	16228914	1
Krieger/Hedinger	Allantoin	15220006	1
Caelo	Allantoin	17355903	4
Euro OTC	Allantoin	1406011-05	1
Euro OTC	Allantoin	1609012-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	1406011-05	1
Caelo	Allantoin	18158602	1

- 92 600 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 744 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	107 909
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	306	3	92 600

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0291 % (> 98,0583 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21216	22756	4,59	36,37

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21625	22750	6,68	36,20
22750	22750	0,00	36,49
22756	22756	0,00	36,98
22810	22750	3,18	37,00
23629	23629	0,00	37,56
23635	23635	0,00	37,43
24095	22750	2,71	36,79

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Allopurinol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22243-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Allopurinol; Allopurinolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Allopurinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	22243	60	AR-16-FG-004367-01
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	22345	60	20140611
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	22836	40	20140611

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-330859	23523	40
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-330859	23526	40
Fagron	Allopurinol	18E23-B02-357777	24577	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	13
Fagron	Allopurinol	14E15-B08	1
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-320787	1

- 92 894 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	15	0	92 894

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22243	22243	0,00	79,07
22345	22243	1,04	78,26
22836	22243	2,83	78,27

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20433-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	`1110021-02`	20907	40	`20120104`
Fagron	alpha-Tocopherol…	`13H30-B02-287169`	21609	60	`AR-15-FG-006388-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1305032-01	21680	60	AR-15-FG-001194-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1507001	21842	60	20130708*
Fagron	alpha-Tocopherol…	14B03-B04-295113	21959	60	20140224
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1603046	22543	40	20160429*
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1907033	24841	40	20190820*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat--Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	16H30-B05-326792	22948	40
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003	23424	40
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1810024	24309	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 18 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1110021-02	2
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	13H30-B02-287169	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1507001-01	2
Bombastus	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1507001-02	1
Euro/Sanacorp	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	150700101	1
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	16H30-B05-326792	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1603046-02	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	160304602	1
Kehr	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-03	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	170500301	1
Caelo	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-01	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-04	1
Sanacorp	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-03	1
EuRho	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1810024-01	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	181002401	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 815 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	116	4	110 868
Typ C	0	17	1	92 891

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,6667 % (> 94,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21609	21609	0,00	38,74
22543	22543	0,00	38,80
21680	21680	0,00	36,22
21842	21842	0,00	38,87
20907	21680	3,86	36,14
21959	21680	5,17	36,09
24841	24841	0,00	39,14

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ambroxolhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20742-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ambroxolhydrochlorid; Ambroxoli hydrochloridum; Ambroxolum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ambroxolhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1509032	21942	60	20151027*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1601008	22298	60	20160119*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1602015	22347	60	20160217*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1604035	22550	40	20160428*
Caelo	Ambroxolhydrochl...	161996	22636	40	20160810*
Caelo	Ambroxolhydrochl...	171582	23344	40	20170607*
Fagron	Ambroxolhydrochl...	19E01-B02-361735	24821	40	20190606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 107 789 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ambroxolhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002	22800	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004	23155	40
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	172860	23801	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021	23894	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009	24155	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1811039	24423	40
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	190618	24524	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001	24623	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 668 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 166 Spektren von 82 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	12K12-N02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1311032-01	1
Chem & Pharma	Ambroxolhydrochlorid	AXL0361201310	1
Euro/Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
EuroTOC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	6
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-01	1
Anzag	Ambroxolhydrochlorid	15G15-B01-316109	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	7
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	axl0492201608	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199603	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199602	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	16G12-B06-326184	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002902	1
Noweda/EuRo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604032-01	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16309201	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	13
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	170522AH/16309201	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	27061702	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002904	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-01	7
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158202	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	27101707	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	3
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	170200402	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	160215-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	3
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17286001	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158201	1
Caeolo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	170204-02	1
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	17158201	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	10
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	171102101	1
Kehr	Ambroxolhydrochlorid	18013201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013201	5
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	171102-01	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013205	5
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	16
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013208	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158204	1
Cealo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	171158204	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	13
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	AXL0592201803	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1801306	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013211	4
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1(1806009-01)	1
Gatt-Koller	Ambroxolhydrochlorid	180600901	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	181103901	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	18013219	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013219	1
Gatt-Koller	Ambroxolhydrochlorid	181103901	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	6
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061804	3
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061803	1
EuRho/Fiebig	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2(1904001-01)	1

- 92 743 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 778 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	107 789
Typ B	0	320	0	110 668
Typ C	0	163	3	92 743

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,1928 % (> 96,3855 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22550	22550	0,00	39,55
20742	20742	0,00	39,10
21230	20742	4,91	40,35
21244	22550	4,17	39,69
21942	21942	0,00	37,89
22298	22298	0,00	38,46
22347	22347	0,00	38,22
22636	22636	0,00	38,22
23344	23344	0,00	39,30
24821	22550	5,21	39,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amifampridin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20317-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amifampridin; 3,4-Diaminopyridin; Amifampridinum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amifampridin	13F05-N01	20901	41	20130606
Inresa	Amifampridin	0631350001	21781	60	8899
Fagron	Amifampridin	16A22-B04-317264	22321	60	20160204
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B	22848	40	20160822
Caelo	Amifampridin	17251208	24177	40	20171117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 241 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 008 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Inresa	Amifampridin	`33-16-I-77P3018`	`23723`	40
Fagron	Amifampridin	`17J11-B01-340962`	`23766`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 50 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Inresa	Amifampridin	508670001	1
Fagron	Amifampridin	11K07-N02	1
Fagron	Amifampridin	11/14-N03	1
Caelo	Amifampridin	13f05-n01	1
Gehe	Amifampridin	13F07-N07	1
Fagron	Amifampridin	13F07-NO7	1
Inresa	Amifampridin	580710001	9
Fagron	Amifampridin	13L12-M03	1
inresa	Amifampridin	58010001	1
Fagron	Amifampridin	13K14-M01	1
Fagron	Amifampridin	13L12-M06	2
inresa	Amifampridin	58710001	2
Fagron	Amifampridin	14H11-B06	3
inresa	Amifampridin	580710001	2
Caelo	Amifampridin	14H11-B06-298447	2
Inresa	Amifampridin	63150001	1
Inresa	Amifampridin	631350001	3
Fagron	Amifampridin	15B20-B02	2
inresa	Amifampridin	631350001	1
Fagron	Amifampridin	16D05-B01	1
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749	2
Fagron	Amifampridin	16D05-B01-318216	1
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B	2
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B/22	3
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018/1307	1
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018	2
Fagron	Amifampridin	16K15-B03-330546	1
Inresa Arzneimittel GmbH	Amifampridin	33-16-I-77P3018/1307	1

- 92 859 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 805 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	241	0	108 008
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	44	6	92 859

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5104 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	88,0000 % (> 82,0000 %)

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
20901	21781	4,10	26,74
21781	21781	0,00	26,11
22321	21781	4,50	26,22
22848	21781	3,86	26,32
24177	21781	6,57	26,91

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amitriptylinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22844-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amitriptylinhydrochlorid; Amitriptylini hydrochloridum; Amitriptylinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Amitriptylinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amitriptylinhydr…	16C31-B01-325540	22844	40	20160425
Inresa	Amitriptylinhydr…	005669/17112016	22845	40	1705099
Inresa	Amitriptylinhydr…	005669/06022017	23078	40	20160524
Fagron	Amitriptylinhydr…	18A16-B06-348643	24180	40	1909242

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02-335098	23528	40
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362280	24689	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02-340187	1
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid	2715E-07209	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-344853	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-348643	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-353065	2
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid		1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362280	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362281	1

- 92 899 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 822 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	10	0	92 899

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22844	24180	5,10	43,02
22845	22845	0,00	44,50
23078	22845	1,52	44,43
24180	24180	0,00	41,93

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amphotericin B**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20933-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amphotericin B; Amphotericinum B

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Amphotericin B* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-02	20933	40	1403224
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21338	40	1508271
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21951	60	20130911
Euro OTC	Amphotericin B	1512026-01	22813	40	20160121
Fagron	Amphotericin B	16L06-B04-333234	23530	40	20170103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Amphotericin B	1803036	24065	40
Euro OTC	Amphotericin B	1903002	24614	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Amphotericin B	5173	1
Fagron	Amphotericin B	16D05-B04	1
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-03	12

- 92 895 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	14	0	92 895

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21338	21338	0,00	18,11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21951	21338	6,04	18,76
22813	20933	6,22	15,44
23530	20933	6,45	15,33
20933	20933	0,00	14,48

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Arginin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20391-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Arginin; Argininum; L-Arginin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Arginin* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 108 049 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Arginin	L1405020-01	21712	60
Euro OTC	Arginin	1710010	23774	40
Euro OTC	Arginin	1806010	24154	40
Euro OTC	Arginin	1902024	24478	40
Euro OTC	Arginin	1909005	24856	40

- 110 768 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 53 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Arginin	121429	1
Euro OTC	Arginin	1105040-01	1
Euro OTC	Arginin	L1206006-01	1
Fagron	Arginin	12C21-N04	1
Fagron	Arginin	13F14-N02	2
Phönix	Arginin	L1302006-01	1
Fagron	Arginin	13031801	1
Fagron	Arginin	13J28-B02-290463	6
Fagron	Arginin	14B25-B04	2
Caelo	Arginin	13J28-B02-290463	1
Fagron	Arginin	14/24-B08-303720	4
Fagron	Arginin	14I24-B-303720	1
Fagron	Arginin	14062019	1
Caelo	Arginin	14l24-B08-303720	1
Fagron	Arginin	14/24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	1424-B08-303720	1
Fagron	Arginin	14092035	2
Euro OTC	Arginin	1604003-01	1
Fagron	Arginin	14I24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	15C10-B03-318784	1
Caelo	Arginin	15C10-B03-318785	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-322156	1
Fagron	Arginin	15102258	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-335674	7
Fagron	Arginin	16H24-B04-328914	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-323566	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	2
Euro OTC	Arginin	1710010-01	2
Fagron	Arginin	16032361	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-334063	1
GEHE	Arginin	17G10-B07-341856	2
Fagron	Arginin	17G10-B07	1
Euro OTC	Arginin	1902024-01	1

- 92 856 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 797 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	206	14	110 768
Typ C	0	53	0	92 856

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	93,6364 % (> 92,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 88,6792 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22801	22801	0,00	51,06
23154	23154	0,00	51,17
23748	22514	2,14	50,97
21226	21226	0,00	50,16
22514	22514	0,00	51,04

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Argininhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20657-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Argininhydrochlorid; Arginini hydrochloridum; Argininum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Argininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Argininhydrochlo…	`L1103042-01`	20657	40	20110325
Euro OTC	Argininhydrochlo…	`L1212009-01`	20964	40	1402430
Euro OTC	Argininhydrochlo…	`1306023-01`	21776	60	`AR-15-FG-008412-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1603033	22512	40	20160425*
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1610042	22877	40	20161128*
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1904014	24628	40	20190509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Argininhydrochlorid	1711014	23875	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1809012	24313	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 17 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 92 892 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 817 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	17	0	92 892

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24628	24628	0,00	43,59
20657	24628	6,60	42,84
20964	20964	0,00	44,21
21776	21776	0,00	42,40
22512	22512	0,00	43,54
22877	22877	0,00	44,06

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ascorbinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20394-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ascorbinsäure; Acidum ascorbicum; Acidum ascorbinicum; Vitamin C

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	21229	40	1410500
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	21317	40	20121122
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	22672	40	20160801*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ascorbinsäure	1605024	22680	40	20160617*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1609015	22789	40	20161006*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1612018	22918	40	20170109*
Caelo	Ascorbinsäure	163452	23062	40	20170125*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23288	40	20170524*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23293	40	20170524*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ascorbinsäure	1703040	23128	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1703025	23144	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1707005	23553	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1708026	23701	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032	23891	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1901044	24462	40
Caelo	Ascorbinsäure	190262	24508	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1903008	24634	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1909018	24848	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 107 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	2061203	1
Wepa	Ascorbinsäure	261120415	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208606	1
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	11208606	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1120454	1
Caelo	Ascorbinsäure	12349909	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350003	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	28081303	1
canea, gehe	Ascorbinsäure	VC1242	2
Caelo	Ascorbinsäure	12350005	2
Caelo	Ascorbinsäure	22101302	1
Caelo	Ascorbinsäure	12272601/1	1
Gesundform	Ascorbinsäure	L1110704	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	11121302	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1202011-02	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17041406	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17011404	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	12061408	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	10071418	1
Caelo	Ascorbinsäure	1071404	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123809	2
Caelo	Ascorbinsäure	14044701/3	1
Wepa Paulus	Ascorbinsäure	11406201	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123910	1
Caelo	Ascorbinsäure	14214403	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123915	1
ACM	Ascorbinsäure	KNC1488J14	6
Caelo	Ascorbinsäure	13341803/3	1
SANACORP	Ascorbinsäure	201401318	1
Gehe/Gehe	Ascorbinsäure	L1505001	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084503	1
Caelo	Ascorbinsäure	15300002	3
Caelo	Ascorbinsäure	15084507	1
Caelo	Ascorbinsäure	15359003	2
Zentiva/Alliance Health…	Ascorbinsäure	15300007	1
Caelo	Ascorbinsäure	15300007	7
Caelo	Ascorbinsäure	153000	1
ACM	Ascorbinsäure	Knc1035j16	1
ACM	Ascorbinsäure	KNC1035J16	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	16050403	4
Caelo	Ascorbinsäure	16345202	4
Euro OTC	Ascorbinsäure	L60502801	1
Amos Vital GmbH	Ascorbinsäure	L1411003	1
Caelo	Ascorbinsäure	16345205	4
Caelo	Ascorbinsäure	123Test	1
GEHE	Ascorbinsäure	16345205	1
Caelo	Ascorbinsäure	12456	1
Caelo	Ascorbinsäure	4116E-01016	1
Caelo	Ascorbinsäure	16345204	1
wepa Apoday	Ascorbinsäure	2616110375431	1
Caelo	Ascorbinsäure	123test	1
Caelo	Ascorbinsäure	123456	1
caleo	Ascorbinsäure	16345205	1
Caelo	Ascorbinsäure	1234567	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032-01	1
Caelo	Ascorbinsäure	17135803	2
Amos Vital GmbH/Allianc...	Ascorbinsäure	L1711004	1
Caelo	Ascorbinsäure	17360301	5
Kehr	Ascorbinsäure	17360301	1
Cealo/Gehe	Ascorbinsäure	17360301	1
Wepa	Ascorbinsäure	180316-C01	1
Caelo	Ascorbinsäure	17233201	1
Caelo	Ascorbinsäure	17360308	2
EuRho	Ascorbinsäure	1710032-01	1
Wep apot	Ascorbinsäure		1
Gatt-Koller	Ascorbinsäure	1802406	2
Taoasis	Ascorbinsäure	810049	1
Caelo	Ascorbinsäure	18127805	3
Gatt-Koller	Ascorbinsäure	18020406	1
KÖGL	Ascorbinsäure	1900900	1

- 92 802 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 771 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	360	0	110 628
Typ C	0	106	1	92 802

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0654 % (> 96,2617 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22918	22918	0,00	65,56
23062	23062	0,00	68,19
23288	23288	0,00	63,44
23293	23293	0,00	65,47
21229	21229	0,00	63,98
21317	21229	2,46	61,84
22672	22672	0,00	65,74
22680	22680	0,00	65,64
22789	22789	0,00	64,14

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Atropinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20653-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Atropinsulfat; Atropini sulfas; Atropinum sulfuricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Atropinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Atropinsulfat	11180602	20653	30	1405538
Caelo	Atropinsulfat	13173808	21088	40	1403483
Caelo	Atropinsulfat	13357405	21551	50	1504594

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920	60	20150930
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932	40	20160823
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719SI	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920SI	60	20150930

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.

- 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	Atropinsulfat	16326802	22952	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682	40
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932SI	40
Caelo	Atropinsulfat	16326802	22952SI	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367SI	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682SI	30

- 110 718 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 14 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
fargon	Atropinsulfat	13K01-N01	1
Noweda	Atropinsulfat	12250403	1
Caelo	Atropinsulfat	13173809	1
Caelo	Atropinsulfat	14336807	1
Caelo	Atropinsulfat	13357403	1
Caelo	Atropinsulfat	13357405	1
Caelo	Atropinsulfat	15115201	3
Phönix	Atropinsulfat	15301607	1
Caelo	Atropinsulfat	16c15b03-319166	1
Gehe	Atropinsulfat	16326802	1
Caelo	Atropinsulfat	16326802	2

- 92 895 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 819 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	270	0	110 718
Typ C	0	14	0	92 895

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20653	20653	0,00	49,96
21088	21088	0,00	47,60
21551	21551	0,00	53,39
22932	21088	10,14	45,90
21719	21719	0,00	35,33
21920	21719	10,78	41,70

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bacitracin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20851-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bacitracin; Bacitracinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Bacitracin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	`13A-03-N11`	20851	40	`1401189`
Fagron	Bacitracin	`14A21-B09-292909`	21657	60	`1511741`
Fagron	Bacitracin	`14E23-B03-296243`	21686	60	`1503715`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898	60	20150324
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986	60	9466
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	22739	40	20160421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334194	23531	40
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343685	23933	40
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-358690	24815	40
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657SI	60
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686SI	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898SI	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986SI	60

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 89 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 48 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	211531	1
Fagron	Bacitracin	11J17-N01	2
Fagron	Bacitracin	13A03-N11	1
Fagron	Bacitracin	12G12-N17	1
Fagron	Bacitracin	13D26-N08	1
Fagron	Bacitracin	13B25-B01	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290645	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290643	3
Fagron	Bacitracin	14A21-B09	2
Fagron	Bacitracin	13C13-N10	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Fagron	Bacitracin	C2280017	3
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	6
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296245	2
Caelo	Bacitracin	14E23-B03-296243	2
Caelo	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Phönix Gotha	Bacitracin	C2280010	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-333424	1
Fagraon	Bacitracin	14E23-B03-303424	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-303424	2
Fagron	Bacitracin	14E23-B03	3
Fagron	Bacitracin	14e23-b03-296243	1
Fagron	Bacitracin	14E23B03-303424	1
Caelo	Bacitracin	15C12-B06-317782	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-317782	1
Fargon/Phönix	Bacitracin	15C12-B06-312975	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322891	4
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03	2
Gehe	Bacitracin	C2280065	1
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-329401	2
Fagron	Bacitracin	C2280065	2
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-329401	1
Fagron	Bacitracin	16b17-b03-322939	1
Fragon/Phönix	Bacitracin	16/12-B03-329401	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334052	2
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-331152	1
Caelo	Bacitracin	16I12-B03-331152	1
Fagron	Bacitracin	2917M-03314	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03	2
Fagron	Bacitracin		1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-335331	1
Phönix	Bacitracin	c2280065	1
Fagron	Bacitracin	16/12B03335331	1
Fagron	Bacitracin	1612-B033-334052	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343686	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343685	4
Fargon/Gehe	Bacitracin	C2280092	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	17L11-B02	3
Kehr	Bacitracin	16B17-B03-322891	1
Fagron	Bacitracin	17L11-802	1
AHD	Bacitracin	17L11-B02-344244	1
Euro OTC	Bacitracin	17L11-B02-348461	1
Caelo	Bacitracin	C2280092	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-346531	1
Fagron	Bacitracin	17L11B02348461	1
Fagron	Bacitracin	17L11B02357635	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-35400	1

- 92 820 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 778 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	329	31	110 628
Typ C	0	86	3	92 820

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	91,3889 % (> 90,5556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,6292 % (> 93,2584 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20851	20851	0,00	13,48
21986	21986	0,00	24,35
21898	21986	3,18	20,42
21686	21686	0,00	16,11
21657	21657	0,00	25,59
22739	20851	3,88	15,96

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Beclometasondipropionat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21046-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beclometasondipropionat; Beclometasoni dipropionas; Beclometasonum dipropionicum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Beclometasondipr…	13I05-N03	21046	60	1511689
Fagron	Beclometasondipr…	13E02-B40-293328	21554	40	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr…	1203022-03	21634	55	1509281

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Beclometasondipr…	13E02-B40-296353	21977	60	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr…	1203022-03	21995	60	20120424
Euro OTC	Beclometasondipr…	1502032	22989	40	20150327*
Fagron	Beclometasondipr…	13E02-B40-296353	21977SI	29	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr…	1502032	22989SI	30	20150327*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 374 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 875 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 158 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.

- 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	Beclometasondipropionat	1203022-03	21634†	5
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	23104	40
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	23930	40
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	21995SI	28
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	23104SI	20
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	23930SI	25

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 830 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat	11L01-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	12D12-N03	4
Fagron	Beclometasondipropionat	12G04-N11	3
Fagron	Beclometasondipropionat	11F28-N02	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-01	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05-N03	3
fragon	Beclometasondipropionat	700721-0004	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293328	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296354	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293327	3
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302336	3
Euro OTC	Beclometasondipropionat	C0783111020	1
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302335	1
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-318877	1
Fagro/Noweda	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302335	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032-02	2
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-322517	1
Fagron	Beclometasondipropionat	18C05-B01-347367	1
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	1

- 92 870 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	374	0	107 875
Typ B	0	158	0	110 830
Typ C	0	39	0	92 870

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2025 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21977	21634	2,47	24,30
21995	21634	2,16	24,32
21634	21634	0,00	24,82
21046	21046	0,00	26,28
22989	22989	0,00	25,15
21554	22989	2,04	24,61

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Benzocain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20211-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzocain; Aethylium paraaminobenzoicum; Benzocainum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzocain	12341904	20843	40	1411055
Caelo	Benzocain	13213509	21563	60	1706017
Fagron	Benzocain	14G02-B01-306980	23569	40	20140723
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	23986	40	1807429

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Benzocain	12E04-N06	21083	30
Caelo	Benzocain	161740	22641	40
Caelo	Benzocain	172174	23628	40
Caelo	Benzocain	182778	24378	40
Caelo	Benzocain	190220	24531	40

- 110 798 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 252 Spektren von 158 *Apo-Ident*-Kunden aus 109 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	11127506	1
Caelo	Benzocain	11127508	1
Fagron	Benzocain	12E04-N06	9
Caelo	Benzocain	12115007	4
Caelo	Benzocain	91062169	1
Fagron	Benzocain	10K02-N01	1
Caelo	Benzocain	12115008	2
s.Prüfprotokoll	Benzocain		1
Phoenix	Benzocain	12H10-N06	1
Fagron	Benzocain	BZ-08/11-12	1
Fagron	Benzocain	11/22-N3	1
Caelo	Benzocain	19031301	1
Caelo	Benzocain	12115011	3
Fagron	Benzocain	11/22-N03	1
Fargon	Benzocain	12H10-N06	1
Caelo	Benzocain	12341904	6
Caelo	Benzocain	10072603	3
Phönix	Benzocain	13F06-N10	1
Fagron	Benzocain	12H10-N06	3
Fagron	Benzocain	BZ-27/1112	1
Caelo	Benzocain	12341906	1
Fagron	Benzocain	13F06-N10	1
Fagron	Benzocain	12341904	1
Caelo	Benzocain	13213502	5
Caelo	Benzocain	5021401	1
Caelo	Benzocain	3784947	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40	4
Fargon/Sana	Benzocain	11K08-290049	1
Sanacorp	Benzocain	13213502	1
Caelo	Benzocain	13213509	6
Fagron	Benzocain	104210-0001	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291841	5
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291840	1
Fagron	Benzocain	4413E-01118	1
Fagron	Benzocain	11k08-B40-291841	1
Anzag / Noweda	Benzocain	1321351	1
Fagron	Benzocain	11k08-b40-291841	1
Fargron	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02	4
Caelo	Benzocain	13L06-B02	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294112	3
Caelo	Benzocain	6031501	1
Caelo	Benzocain	2412M-01118	1
Caelo	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Sanacorp	Benzocain	13213506	1
Caelo	Benzocain	14277502	4
Caelo	Benzocain	13213515	3
Fagron	Benzocain	400313	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02297505	1
Caelo	Benzocain	13213516	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294100	2
Caelo	Benzocain	13213518	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-300494	4
Fagron	Benzocain	13L06Bo2	1
Caelo	Benzocain	15227302	9
Caelo	Benzocain		1
Euro OTC	Benzocain	13L06-B02-297505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzocain	13106-B02-300494	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-310324	7
ACM	Benzocain	KNC1643J15	1
Caelo	Benzocain	1515I-01118	1
Caelo	Benzocain	15227307	4
Fagron	Benzocain	15227307	1
Caelo	Benzocain	15227301	2
Fagron	Benzocain	15C19-B04-308254	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-316239	2
Fagron	Benzocain	15C19-B04	1
Caelo	Benzocain	15227311	2
Caelo	Benzocain	15227314	3
Fagron	Benzocain	12E014-N06	1
Caelo	Benzocain	15227315	4
Caelo	Benzocain	15227312	2
Euro OTC	Benzocain	15227314	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-318318	2
Caelo	Benzocain	15227317	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-322019	5
Caelo	Benzocain	16174001	6
Euro OTC	Benzocain	15227313	1
Gehe	Benzocain	111214	1
Fagron	Benzocain	15C-19-B04-325359	1
Caelo	Benzocain	11031703	1
Caelo	Benzocain	16030403	1
Gehe	Benzocain	15C19-B04	1
AHD	Benzocain	16174001	1
Fagron	Benzocain	13F06N10	1
Fagron	Benzocain	14G02B01318318	1
Kehr	Benzocain	15C19-B04-325359	1
Kehr	Benzocain	16D13-B01-330168	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-325359	2
Caelo	Benzocain	15C19-B04-322019	1
Caelo	Benzocain	16174007	7
Caelo	Benzocain	15227313	1
Caelo	Benzocain	16174014	8
Caelo	Benzocain	16174008	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-330168	1
Caelo	Benzocain	161740075429	1
Caelo	Benzocain	16174019	4
Caelo	Benzocain	161740195459	1
Sanacorp W.E:07.01.14 ...	Benzocain	13213502	1
Caelo	Benzocain	16174015	1
Fagron	Benzocain	16D13	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-337264	1
Caelo	Benzocain	18041803	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	3
Fagron	Benzocain	16D13-B01	1
Caelo	Benzocain	18018801	6
Caelo	Benzocain	16174020	1
Fiebig	Benzocain	18018801	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-345969	1
Caelo	Benzocain	16174017	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-345969	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-348062	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-348062	1
Fagron	Benzocain	16D13B01341861	2
Fagron	Benzocain	16D13-B01-334195	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50-352171	2
Caelo	Benzocain	18018806	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	18018808	1
Caelo	Benzocain	18018804	5
Fagron	Benzocain	16D113-B01-345969	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50-352167	2
L12	Benzocain	16D13-B01-348062	1
Fagron	Benzocain	581015	1
Caelo	Benzocain	18277802	2
Fagron	Benzocain	18F18-B50	2
Caelo	Benzocain	18277806	1
Caelo	Benzocain	18277805	1
Caelo	Benzocain	18277801	1
Caelo	Benzocain	1(19022001)	1
Fagron	Benzocain	18F29B07190519	1

- 92 657 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 722 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	160	30	110 798
Typ C	0	216	36	92 657

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	84,2105 % (> 82,6316 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	85,7143 % (> 84,5238 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23986	23986	0,00	85,46
20843	20843	0,00	85,07
21563	21563	0,00	84,54
23569	23986	3,53	85,21

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Benzoesäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20041-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzoesäure; Acidum benzoicum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzoesäure	13391310	21458	60	20131216
Caelo	Benzoesäure	15084614	22664	40	20150318
Caelo	Benzoesäure	15084611	23095	40	20150318
Caelo	Benzoesäure	15084614	23096	40	1707644
Caelo	Benzoesäure	15084614	23726	40	20150318

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoesäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Benzoesäure	162701	24027	40
Caelo	Benzoesäure	190752	24532	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoesäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzoesäure	13074605	2
Phönix	Benzoesäure	13074605	2
Caelo	Benzoesäure	13074610	4
Caelo	Benzoesäure	10156104	1
Caelo	Benzoesäure	13391310	1
Gatt-Koller / Phoenix	Benzoesäure	2992/07131314	2
Caelo	Benzoesäure	13391314	1
Caelo	Benzoesäure	13391320	1
Caelo	Benzoesäure	1339120	1
Caelo	Benzoesäure	15084701	1
Fresenius	Benzoesäure	80715102	1
Caelo	Benzoesäure	15084603	3
Cealo	Benzoesäure	13391314	1
ACM	Benzoesäure	KNC0558J15	1
Caelo	Benzoesäure	15084607	3
Caleo/Phoenix	Benzoesäure	15084607	1
Caelo	Benzoesäure	15084614	1
Anza	Benzoesäure	16001702	1
Anzag	Benzoesäure	16001708	1
Caelo	Benzoesäure	16001714	3
ACM	Benzoesäure	KNC0396J17	1
Caelo	Benzoesäure	17327101	6
Caelo	Benzoesäure	1732701	1

- 92 869 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzoesäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzoesäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 029
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	36	4	92 869

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	90,0000 % (> 82,5000 %)

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
21458	23096	11,82	40,86
22664	23096	12,86	40,91
23095	23096	10,64	41,10
23096	23096	0,00	44,22
23726	23096	4,16	43,08

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Benzydaminhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20624-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzydaminhydrochlorid; Benzydamini hydrochloridum; Benzydaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Benzydaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzydaminhydroc…	`14I30-B04-300713`	21699	45	`AR-15-FG-015977-01`
Fagron	Benzydaminhydroc…	`15I17-B02-315060`	22268	60	`20151211`
Audor	Benzydaminhydroc…	`AP300111801004B`	24411	40	`20180418`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 145 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 104 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332333	23203	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332333	23204	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	23942	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-355663	24445	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 36 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13A15-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14B25-B01-294054	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12C20-N02	1
Fresenius	Benzydaminhydrochlorid	30062015099	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-303068	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503309P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-318272	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-320007	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503313P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	25021710	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19-N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12J10-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	3280417	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid		1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-b50-332334	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16d05-b50-332333	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007B	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332334	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111702007B	3
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007b	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1703305P	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B0334641	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345051	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-348469	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004B	1

- 92 873 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 799 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	145	0	108 104
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	36	0	92 873

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,8621 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 83,3333 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21699	21699	0,00	31,09
22268	21699	2,85	30,49
24411	21699	8,58	34,43

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betain-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20498-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betain-Monohydrat; Betainum monohydricum; Trimethylglycin Monohydrat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Betain-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betain-Monohydrat	`12336602`	`20991`	40	`1403327`
Fagron	Betain-Monohydrat	`14I26-B06-309878`	`21956`	60	`20141212`
Fagron	Betain-Monohydrat	`18H13-B01-355585`	`24585`	40	`20180907`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	23092	40
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	23378	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betain-Monohydrat	4312172831	1
Caelo	Betain-Monohydrat	14A14-B02-292983	1
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	1

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	3	0	92 906

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20991	20991	0,00	85,36
21956	20991	4,07	85,37
24585	20991	3,71	85,34

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betamethason, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20943-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethason, mikronisiert; Betamethason; Betamethasonum, micronisatum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Betamethason, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethason, mi…	`12D26-N08`	`20943`	40	`1402096`
Fagron	Betamethason, mi…	`13H08-N06`	`21579`	60	`1411037`
Fagron	Betamethason, mi…	`11H31-B06-288219`	`22493`	40	`1608324`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	`14C13-B02-296165`	`22897`	40
Fagron	Betamethason, mikronisiert	`15L09-B05-324091`	`22904`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 27 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9J26-N08	1
Caelo	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	M-XO1-120301m1	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Fiebig	Betamethason, mikronisiert	12J01-120301-m1	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9071304	1
Unisan	Betamethason, mikronisiert	Retest09K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12J01-N02	1
Phönix	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11H31-B06-288217	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296164	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296154	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14c13-bo2-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05322119	1
Symbiotec Pharmalab Ltd...	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	16I07-B01-341871	2

- 92 882 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	15	12	92 882

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	55,5556 % (> 44,4444 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20943	20943	0,00	16,17
21579	21579	0,00	19,83
22493	22493	0,00	19,11

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betamethasondipropionat, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20930-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasondipropionat, mikronisiert; Betamethasoni dipropionas micronisatum; Betamethasonum dipropionicum micronisatum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethasondipr…	13I17-N05	20930	40	1401377
Fagron	Betamethasondipr…	13I17-N05	20952	80	20130926

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasondipr…	13372501	21250	40	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr…	13236803	21366	50	20130730
Caelo	Betamethasondipr…	13236803	21367	40	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr…	1311023-01	21716	60	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr…	1601034	22372	45	20160204*
Fagron	Betamethasondipr…	16C04-B03-324513	22898	40	20160421
Caelo	Betamethasondipr…	13372501	21250SI	45	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr…	13236803	21366SI	46	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr…	1311023-01	21716SI	46	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr…	1601034	22372SI	45	20160204*
Fagron	Betamethasondipr…	16C04-B03-324513	22898SI	39	20160421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 616 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 633 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 551 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014	22851	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	171059	23342	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1705020	23539	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	173536	23839	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1801045	24090	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1811007	24343	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1907034	24796	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	21367SI	60
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014	22851SI	30
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	171059	23342SI	20
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1705020	23539SI	27
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	173536	23839SI	25
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1801045	24090SI	39
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1811007	24343SI	30
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1907034	24796SI	40

- 110 437 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 548 Spektren von 242 *Apo-Ident*-Kunden aus 158 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 149 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	12827-N08	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	12B27-N08	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	10E19-N03	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	9J05-N09	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	11K28-N10	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	11D26-N06	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114506	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	12114511	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114507	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	12C21-N13	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114512	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1210020-01	1
Anzag	Betamethasondipropionat, mik…	12114513	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	121002001	1
Bombastus	Betamethasondipropionat, mik…	12B27N08	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023001	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1303006/01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023005	7
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13023004	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023002	5
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	2
EUro/AHD	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	3
Hirsch	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114501	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…		1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1325702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13125701	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13125703	5
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1305041-01	9
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	130541-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236801	6
Cealo/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	13125701	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	13236802	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	13125702	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13I17-N05	11
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	AKD11	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…		4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	13
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1305041-02	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236802	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	8K03-N13	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236805	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114513	1
Alliance Health 24.01.2…	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	1
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik…	13236806	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236806	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236801ok	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1311023-01	8
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	1317-N05	1
Phoenix 03.04.20147	Betamethasondipropionat, mik…	13236805	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	140507	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372501	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	13372501	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	131102301	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372504	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372503	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372514	10
	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372515	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372516	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B06-296837	6
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1311023-02	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13j16-B01-291844	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-n05	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-01	9
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13J16-B01-291845	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163301	13
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163302	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372520	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163303	10
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-01	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B06-296837	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-02	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	2109DMOB00111322	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372512	1
Euro/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-02	1
WE:09.12.2016	Betamethasondipropionat, mik…	15163301	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B03-296838	1
WE:05.04.2016 Phönix	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-02	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/ Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	160103401	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1601034-01	19
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1506016-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	150300302	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163305	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412901	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	15H28-B06-313088	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	15H25-B06-313088	1
Euro/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	1601034-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15238701	20
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	150605BD	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412905	1
phönix	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03-320851	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03-320852	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	1601034-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15H28-B06	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412906	10
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03-320850	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412903	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-01	23
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412907	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	2109DM0B0011322	1
Fargon	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B033-24513	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412909	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B06	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412910	6
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332218	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	BDP014/1115	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	15238701	1
GEHE	Betamethasondipropionat, mik…	15412914	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412916	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332224	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17816B04332224	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	3170717	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-015308	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412914	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17E22-B06-335244	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412913	1
Sanacorp WE: 12.08.17 …	Betamethasondipropionat, mik…	15238701	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15H28-B06-313088	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332217	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17b16b04332218	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105903	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105901	9
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	20171127Ma5	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	BDP101/0417	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Klosterring	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332219	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	170502001	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105902	8
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332217	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105906	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17E22-B06-336993	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17E22B06336993	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	14
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332220	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	170502001	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B6-B04-332217	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105907	3
Fargon/AllianceH.	Betamethasondipropionat, mik…	17H16B04-340537	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332219-201	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17H16-B04-340537	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	180808185	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17015905	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105905	3
euro//Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	1705030-01	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	17105911	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105909	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023002NP	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105911	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06B05347338	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17E22-B06-336705	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-347338	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346218	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17353601	9
Cealo	Betamethasondipropionat, mik…	17353601	1
Delta	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346219	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346218	1
AHD	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346219	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346219	1
euro AHD	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-015715	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	17105902	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-01	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-01	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	180104501	2
cae	Betamethasondipropionat, mik…	17353601	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17353603	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090603	7
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-350473	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090602	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06B0534996	1
euro AHD	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-015787	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090606	5
Kehr	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090607	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06B05352731	2
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	BDP102/0817	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18Bo6-B0o5-352731	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090601	3
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	18090607	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-354807	1
Fragon	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-352731	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18b06-b05-350473	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	18B06B05354807	1

- 92 361 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 674 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	616	0	107 633
Typ B	0	551	0	110 437
Typ C	0	536	12	92 361

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0260 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,9111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,8102 % (> 97,2628 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20930	20930	0,00	16,14
21366	21250	1,44	15,21
22898	20930	2,57	16,57
20952	20930	4,93	13,05
21250	21250	0,00	14,46
21367	21250	2,21	14,32
22372	22372	0,00	14,99
21716	21716	0,00	15,00

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betamethasonvalerat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20026-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Betamethasonvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasonvale…	13091213	21215	40	20130506
Fagron	Betamethasonvale…	13K29-B32-288243	21566	60	20131210
Caelo	Betamethasonvale…	13225507	21588	54	1706018
Euro OTC	Betamethasonvale…	1406019-01	21645	60	20140725
Fagron	Betamethasonvale…	13K05-B08-292651	21674	60	1511154
Euro OTC	Betamethasonvale…	1510037	22249	60	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1610010	22861	40	20161116*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1811008	24349	40	20181207*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1510037	22249SI	30	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1811008	24349SI	30	20181207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 554 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 107 695 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 379 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

- 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	Betamethasonvalerat	13225507	21588†	6
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716	40
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396	40
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716SI	34
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010	22861SI	30
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332SI	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396SI	29
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683SI	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967SI	40

- 110 609 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2004 Spektren von 520 *Apo-Ident*-Kunden aus 444 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 437 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	11K18-N09	2
Caelo	Betamethasonvalerat	10296705	2
Fagron	Betamethasonvalerat	12B28-N01	8
Fagron	Betamethasonvalerat	NP1351M	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131917	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1108045-03	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-02	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12003403	7
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Betamethasonvalerat	11131914	2
Caelo	Betamethasonvalerat	11131909	1
agron/Krieger	Betamethasonvalerat	12B2B-N01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2507211181	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003406	6
Caelo	Betamethasonvalerat	1131914	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-03	6
Gehe	Betamethasonvalerat	12003403	1
Fiebig ek: 45,65EUR	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11131902	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003405	8
Fagron	Betamethasonvalerat	12G09-N07	23
Caelo	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003402	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804-02	1
Caesar &Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	11131917	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Betamethasonvalerat	11B21-N02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	612211181	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18121206	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20101012-1	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131914	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12G09-N07	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12003410	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003407	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003411	3
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07-N23	6
Fagron	Betamethasonvalerat	11A04-N02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229802	3
Gehe	Betamethasonvalerat	12003409	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	12
Caelo	Betamethasonvalerat	12g09-n07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	17
Caelo	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
Eigenherstellung	Betamethasonvalerat	9070313	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1113	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2B28-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296701	1
Phönix	Betamethasonvalerat	12229807	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229805	9
Caelo	Betamethasonvalerat	12229809	2
vdl	Betamethasonvalerat	12003411	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	12003409	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229804	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13D03-N07	35
Caelo	Betamethasonvalerat	12229806	5
Anzag	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-02	11
Caesar/Lorenz	Betamethasonvalerat	12003403	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229808	12
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003409	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229812	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13091201	2
Holdermann	Betamethasonvalerat	120801402	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120812-02	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229810	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13d03-n07	3
Bombastus	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13D03-N07	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229811	6
Fiebig 27.06.13 EK47,81	Betamethasonvalerat	B9/131	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-02	2
AHC 01.07.13 EK 48,05	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229813	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13091201	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12229832	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131905	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS0706M	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801402	2
Fagron	Betamethasonvalerat	NS2072M	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	3313U-01181	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	13091203	10
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	46
Euro OTC	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	2x12229813	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804503	1
A.H.D.	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-03	4
Alliance healthcare	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Phönix	Betamethasonvalerat	BV-BLT186/0512	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091204	4
Caelo	Betamethasonvalerat	13091207	7
Caelo	Betamethasonvalerat	13091209	4
Europ Ots Pharma	Betamethasonvalerat	12l11-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NT0597M	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13091209	2
Fagron	Betamethasonvalerat	120801402	1
Oberlinden- Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/1	3
Caelo	Betamethasonvalerat	210112	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-03	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	12229808	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091212	6
Fagron	Betamethasonvalerat	13g19-n01	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-04	4
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19N01	1
Phönix	Betamethasonvalerat	13091212	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091206	1
Caelo	Betamethasonvalerat	B03041205	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Gehe am 03.02.2014	Betamethasonvalerat	13091210	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13091213	6
Alliance Health 06.02.2...	Betamethasonvalerat	13091207	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801404	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	13091210	1
Noweda	Betamethasonvalerat	13091203	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11E18-N03	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091205	11
Caelo	Betamethasonvalerat	13091210	3
Hirsch	Betamethasonvalerat	13G19-No1	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225503	4
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Gehe	Betamethasonvalerat	13091211	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039-01	19
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288246	5
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Betamethasonvalerat	120801402	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NT059M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288250	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32	5
Caelo	Betamethasonvalerat	13091211	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2014Q1181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	14
Sanacorp	Betamethasonvalerat		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Betamethasonvalerat	13091205	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131103901	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288244	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225505	8
Phonix	Betamethasonvalerat	13K29-B32	1
	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18071403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225504	5
Caelo	Betamethasonvalerat	13225508	9
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B12-288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-28824	1
Noveda	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296707	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32288243	1
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	13k29-B32-288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13225502	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225515	7
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	22
GEHE 17.06.2014	Betamethasonvalerat	13225503	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131139-01	1
NEWCHEM	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	2
Gehe	Betamethasonvalerat	1712E-01181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288248	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14188603	5
Phoenix Goettin	Betamethasonvalerat	13225508	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292648	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	13091213	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B23-288246	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225509	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14188602	2
Fagron	Betamethasonvalerat	292652	1
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
AHD 17.11.14 EK 18,11	Betamethasonvalerat	13091205	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225607	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188604	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13225516	9
Fagron	Betamethasonvalerat	13117-B08-292649	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1406019-01	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13/17-B08-292649	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13012015C	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296169	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02	3
Caelo	Betamethasonvalerat	NT0597M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-292650	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292646	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	14188608	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601901	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188608	6
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292652	1
AHDE / Cael 17.02.2015	Betamethasonvalerat	13225516	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13K05B08292652	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288245	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1206014-02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188609	5
noweda	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296168	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	13225504	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13k29b32288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292647	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05296172	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-02	23
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296172	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14188619	2
AHD	Betamethasonvalerat	1406019-02	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-291663	1
Fargon	Betamethasonvalerat	13k29-b32-289364	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV019/0514	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14188603	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075802	18
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296173	11
Caelo	Betamethasonvalerat	14188610	6
Allianz Healthcare 27.0...	Betamethasonvalerat	15075802	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296175	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Betamethasonvalerat	15075802	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19B02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601902	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-289364	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188617	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-Bo5-296172	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01	3
Sanacorp	Betamethasonvalerat	14188602	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	12
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15075803	7
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307015	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-03	27
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302683	1
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/115040	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1488610	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	6
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309519	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601903	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Caello/Sanacorp	Betamethasonvalerat	15075803	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-03	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309518	2
Gehe	Betamethasonvalerat	14H25-B01-302863	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-29617	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-296169	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302866	4
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07N23	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	4
caesar&loretz,phönix	Betamethasonvalerat	14188606	1
Caelo	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	309520	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	15075805	6
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309528	1
Euro	Betamethasonvalerat	1406019-03	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	12
Caelo	Betamethasonvalerat	15075804	7
Fragron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15262603	11
Fagron	Betamethasonvalerat	14h28-b01-302865	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	BV-BLT221/0314	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309521	1
Caesar und Loretz	Betamethasonvalerat	15075803	1
Euroo	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	5
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15075810	8
Noweda/Ceasar Lorenz	Betamethasonvalerat	14188606	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406011903	1
Bombastus	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15262602	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037-01	18
Noweda	Betamethasonvalerat	15075812	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1510037-01	2
Caelo	Betamethasonvalerat	140601903	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262604	9
Cael Sanacorp 05.02.2016	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15824-B04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075809	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054/201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864/201	1
Caelo	Betamethasonvalerat	150758036	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/0415	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1526604	1
AHD/Fargon	Betamethasonvalerat	14H28-Bo1-302865	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262607	6
Noweda	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075812	3
Noweda	Betamethasonvalerat	1406019-03	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14G30-B05	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01302864	1
Hedinger	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15f16-b04314054	1
AHD	Betamethasonvalerat	15262607	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	1
Caelo	Betamethasonvalerat	123345	1
Caleo/Phönix	Betamethasonvalerat	1522609	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-305470	1
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	c073/115040	1
Fagron	Betamethasonvalerat	90616-2	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317428	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315328	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317416	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262609	3
AHD 15.06.16 EK:18,44	Betamethasonvalerat	15398505	1
Symbiotica	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-804-314054	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	151003701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262606	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15398501	13
Caelo	Betamethasonvalerat	15262613	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1526213	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398505	11
Caelo	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	3
Phönix WE:16.07.2016 ...	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	5
Euro/Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023-01	33
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1516-B07-319228	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398506	24
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319228	2
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0004	2
Symbiotica/ Anzag	Betamethasonvalerat	1606023-01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	1526260	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15398501	1
Fagron	Betamethasonvalerat	B07-317416	1
AHL	Betamethasonvalerat	15398501	1
Caelo	Betamethasonvalerat	160216BV	1
Symbotica Spec/Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319832	3
phönix	Betamethasonvalerat	15/16B07-319228	1
Caelo	Betamethasonvalerat	BV018/0715	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398515	18
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02320971	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1538506	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	1
Caelo	Betamethasonvalerat	161125BV/15398512	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1606023-01	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15262610	4
Fagron	Betamethasonvalerat	BV036/1215	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319832	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075811	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15398501	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	5
Caelo	Betamethasonvalerat	15398512	15
Caelo	Betamethasonvalerat	15262612	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398503	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-324798	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398502	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18B02320971	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270501	14
ALH	Betamethasonvalerat	15398512	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	6
Caesar&Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	15262609	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16e23b03324800	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16100100-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	15L21-B03-318663	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010-01	37
Fagron	Betamethasonvalerat	15l16-B07-319832	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1610010-01	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315327	1
Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1610010-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1627051	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16b18-b02-324798	1
phönix	Betamethasonvalerat	15398515	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398504	3
Fagron	Betamethasonvalerat	11K-18-N09	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	160623-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16e23-b03-324800	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15398515	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323034	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14188605	1
GEHE	Betamethasonvalerat	16270501	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15116-B07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398514	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323033	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270503	13
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03	6
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	161001001	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-323033	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398513	3
Fagron	Betamethasonvalerat	1516-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314055	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-320971	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16270505	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270502	26
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	8
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327354	3
Caelo	Betamethasonvalerat	16270505	12
Caelo	Betamethasonvalerat	16270504	1
Symbiotica	Betamethasonvalerat	1610010-01	2
Gehe	Betamethasonvalerat	16270505	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322109	5
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-Bo7-319832	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23B03328128	1
Fargon	Betamethasonvalerat	7890	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270511	16
Caelo	Betamethasonvalerat	16270509	6
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/0516	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	3
L12	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07	1
Noweda/ Infecto Pharm	Betamethasonvalerat	16270505	1
Cealo/Noweda	Betamethasonvalerat	16270509	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329231	4
Caelo	Betamethasonvalerat	16270513	14
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Betamethasonvalerat	16270509	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16270513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270508	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22B06330524	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-01	77
AHD	Betamethasonvalerat	15398515	1
EuRho / Phoenix	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16720513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	1
EurRho/Gehe	Betamethasonvalerat	1610010-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329223	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1704019-01	7
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/045	1
Euro/direkt	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330524	4
Caelo	Betamethasonvalerat	16270514	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17078703	14
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17078707	1
phönix	Betamethasonvalerat	16e23-b03-327350	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330523	3
Caelo	Betamethasonvalerat	170401901	3
Finteler Apotheke	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-1	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17078702	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170401901	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1708701	1
L12	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	2
/Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078103	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1704019-01	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17o4019-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327350	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17078701	10
Bombastus	Betamethasonvalerat	1704019-01	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	6
Caelo	Betamethasonvalerat	17/251/Bv	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078704	3
Fargon, Noweda 07.11.2017	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329223	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335676	5
GEHE	Betamethasonvalerat	17078701	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335657	6
Caelo	Betamethasonvalerat	17078705	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17078701	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-335654	1
Caelo	Betamethasonvalerat	129711-5471	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078712	8
Caelo	Betamethasonvalerat	17078711	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17078713	12
Caelo	Betamethasonvalerat	17C29-B04	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16H22-B06-331273	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-3247990855	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078714	12
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330522	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078719	13
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335658	1
Cealo	Betamethasonvalerat	17078716	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-336434	3
Sanacorp W.E: 18.01.18 ...	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Jenne	Betamethasonvalerat	17078712	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17078703	1
AHD	Betamethasonvalerat	17078714	1
Midas	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	2
Euro/Gehe	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31B04338575	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G31-B04-342639	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1707814	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078720	10
Noweda	Betamethasonvalerat	BV01090117	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078715	8
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-339784	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576-201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17g31-b04-341576	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17078716	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024-01	45
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17C29-B04-336434	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271603	13
Caelo	Betamethasonvalerat	17271604	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29B043356575581	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335654	2
Farmabios S. p. A./ Now…	Betamethasonvalerat	17078715	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-332351	1
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	17078720	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	6
Fagron	Betamethasonvalerat	17c29-b04-335657	2
Euro	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1707815	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17271601	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-3415765	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271602	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B-04	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078715	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-342639	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329001	5
GEHE	Betamethasonvalerat	17078720	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT250/0616	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345555	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-339785	1
Eurho	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-0	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17G-31-B04-339784	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV106/0717	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-344757	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17K-16-B08-347309	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17329003	7
Fagron	Betamethasonvalerat	17271604	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08-345541	4
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV009/0117	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-344754	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348042	5
Caelo	Betamethasonvalerat	17329002	9
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347912	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1801024-01	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B0/8-347310	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347912	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	17329002	1
Fiebig	Betamethasonvalerat	17271603	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	1739002	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329008	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349774	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347309	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704018-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349755	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345542	1
euro//Noweda	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17329016	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329015	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-B08-347309	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329017	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348538	1
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0002	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329004	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	BV116/1117	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329019	1
Caesar & Loretz	Betamethasonvalerat	17329016	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1739002	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329018	22
Kehr	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329011	2
EuRho	Betamethasonvalerat	180102401	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351450	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170419-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199906	2
Caelo	Betamethasonvalerat	18199902	9
Fagron	Betamethasonvalerat	17g31-b04-338575	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1729002	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-352460	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	17329018	1
AHD	Betamethasonvalerat	18199902	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-354898	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199907	3
EuRho	Betamethasonvalerat	1801024-01	3
Caelo	Betamethasonvalerat	31(17329018)	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05	1
Gatt-Koller	Betamethasonvalerat	1800117	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351451	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08	1
Fragon/Phönix	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008-01	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	180102401	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199907	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008-1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-356570	1
L12	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199916	2
Caelo	Betamethasonvalerat	18199908	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-354880	1
EuRho	Betamethasonvalerat	181008-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199918	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05	1
Phoenix/ Fagro	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	1

- 90 905 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 390 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	554	0	107 695
Typ B	0	379	0	110 609
Typ C	0	1986	18	90 905

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9170 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,4169 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,1018 % (> 98,9521 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21588	21588	0,00	24,63
21215	22249	3,30	25,69
22249	22249	0,00	23,98
22861	22861	0,00	27,02
21674	21674	0,00	21,51
21566	22249	4,06	25,03

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21645	22249	2,88	24,75
20887	22249	4,78	26,13
20920	22861	4,86	27,23
24349	24349	0,00	24,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bifonazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20810-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bifonazol; Bifonazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Bifonazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	20810	40	1312397
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	20820	40	20120807
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	21631	60	20140220

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253	60	20151203*
Caelo	Bifonazol	15152701	22906	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	22907	40	20150703
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	22941	40	20160419
Caelo	Bifonazol	15152702	22955	40	20150703
Caelo	Bifonazol	151527	23364	40	20150703*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Bifonazol	1703041	23395	40
Euro OTC	Bifonazol	1806008	24161	40
Caelo	Bifonazol	182771	24365	40
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253SI	60

- 110 808 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 65 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bifonazol	11F20-N06	1
Fagron	Bifonazol	12E29-N03	5
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	2
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	2
Euro OTC	Bifonazol	1206027-02	1
Euro OTC	Bifonazol	13G10N02	1
Fagron	Bifonazol	13G10-N02	2
Fagron	Bifonazol	14C28-B03-292388	1
Fargon	Bifonazol	14k10-b01-300541	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-300541	6
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-306783	4
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-308349	2
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-312067	2
Caelo	Bifonazol	15152701	3
Euro OTC	Bifonazol	1510001-02	5
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-316618	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-32480	1
Fagron	Bifonazol	1607-B10-324380	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324380	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-321576	1
Gehe	Bifonazol	15152703	1
Caelo	Bifonazol	14k10-B01-312067	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	1
Caelo	Bifonazol	1703041-01	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-327046	2
Euro OTC	Bifonazol	16703-B08-333937	1
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-331029	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-333936	2
Fagron	Bifonazol	18A15-B05344514	1
Euro OTC	Bifonazol	1703041-01	2
Caelo	Bifonazol	18009702	3
Euro OTC	Bifonazol	170304101	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-344515	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-350644	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-357781	1

- 92 844 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 795 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	180	0	110 808
Typ C	0	64	1	92 844

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,4615 % (> 93,8462 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20820	23364	2,27	38,77
20810	20810	0,00	38,67
21631	22253	5,12	40,98
22253	22253	0,00	40,21
22906	22253	5,58	38,66
22907	23364	2,73	38,82
22941	23364	1,50	39,17
22955	23364	1,67	39,11
23364	23364	0,00	39,85

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Biotin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20414-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Biotin; Biotinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Biotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Biotin	`13K29-N02`	21221	40	20131204
Euro OTC	Biotin	`1402028-01`	21632	60	20140404
Euro OTC	Biotin	`1508030`	21904	60	20150925*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Biotin	1610003	22855	40	20161110*
Caelo	Biotin	16164313	22901	40	20160616
Caelo	Biotin	16164313	22902	40	20160216
Caelo	Biotin	163432	23029	40	20170119*
Caelo	Biotin	163432	23063	40	20170119*
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	24694	40	20180108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Biotin	1603017	22507	40
Euro OTC	Biotin	1708007	23728	40
Caelo	Biotin	173152	23829	40
Euro OTC	Biotin	1802022	23955	40
Caelo	Biotin	183009	24372	40
Euro OTC	Biotin	1903020	24612	40
Euro OTC	Biotin	1903019	24631	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 708 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Biotin	13081203	1
Euro OTC	Biotin	1301026-01	3
Fagron	Biotin	13111202	1
Euro OTC	Biotin	1111039-02	1
Caelo	Biotin	12A23-N03	1
Fagron	Biotin	12111302	1
Fagron	Biotin	20110634	1
Fagron	Biotin	13K29-N02	2
Fagron	Biotin	14d04-b07-292963	1
Fagron	Biotin	12C14-N01	1
Fagron	Biotin	12A23-N03	1
Euro OTC	Biotin	1402028-01	2
Euro OTC	Biotin	2041517	1
Euro OTC	Biotin	3021501	1
Euro OTC	Biotin	28071506	1
Caelo	Biotin	1402028-01	2
Euro OTC	Biotin	1411047-01	1
Euro OTC	Biotin	1603017-01	1
Euro OTC	Biotin	1610003-01	4
Euro OTC	Biotin	10061709	1
Euro OTC	Biotin	1708007-01	1
Euro OTC	Biotin	24011801	1
Euro OTC	Biotin	161000301	1
Euro OTC	Biotin	1802022-01	2
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	1
EuRho	Biotin	1802022-01	1
Euro OTC	Biotin	5121812	1
Gatt-Koller	Biotin	1634211	1
KÖGL	Biotin	17315212	1
kögl	Biotin	17315206	1

- 92 870 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 802 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	280	0	110 708
Typ C	0	39	0	92 870

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21221	21904	6,93	55,62
21632	21904	4,70	52,98
21904	21904	0,00	54,07
22855	22855	0,00	53,70
22901	21904	2,78	53,20
22902	21904	2,95	52,91
23029	23029	0,00	52,75
23063	23063	0,00	52,91
24694	23029	6,40	51,86

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bismutgallat, basisches**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21252-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bismutgallat, basisches; Bismuthi subgallas; Bismutum subgallicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Bismutgallat, basisches* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bismutgallat, ba…	`13179105`	21252	40	`1412254`
Caelo	Bismutgallat, ba…	`13179105`	21553	60	`20130701`
Fagron	Bismutgallat, ba…	`15B02-B04-309481`	22597	40	`20150226`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bismutgallat, ba…	15J26-B02-317883	22598	40	20151102
Caelo	Bismutgallat, ba…	170041	23359	40	20170214*
Caelo	Bismutgallat, ba…	17004102	23372	40	20170214

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	23570	40
Caelo	Bismutgallat, basisches	191063	24714	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 393 Spektren von 198 *Apo-Ident*-Kunden aus 161 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 155 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12166901	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	10H31-N01	1
Anzag	Bismutgallat, basisches	2012000059	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2010002685	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	81297468	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012000059	3
Phoenix, Jembke	Bismutgallat, basisches	10135101	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12I13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	11F15-N03	1
Klenk	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1127203	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	8129768	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12-13-N11	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	12K26-N01	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205703	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	5208I-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	B-150513-1	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172409	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-n03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172402	4
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Alliance	Bismutgallat, basisches	12172402	1
Apomix/Noweda	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	1217240	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10D23-N05	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Alliance Healthcare	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012006724	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205701	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13E21-N03	1
PHOENIX am 17.01.2014	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	411092-3-P	1
Fargron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13F10-N12	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Bismutgallat, basisches	4/09	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13K08-N03	4
ahd/lamotte	Bismutgallat, basisches	13718b13292058	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-no3	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179101	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2414E-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179111	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	2
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292057	1
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	5121	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318b13292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13179111	1
sanacorp	Bismutgallat, basisches	13/1818B13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches		1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294098	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	23121410	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B-13-292057	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294098	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13294098	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	14224103	4
Infectopharm	Bismutgallat, basisches	14224103	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-b13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B13294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13i18-b13-294108	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	11127104	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	6
Martinus Apotheke	Bismutgallat, basisches	keine	1
Fargon	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304408	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07-303639	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13B07303639	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172412	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080602	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	12B02-B04-304408	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02b04304408	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02B04304413	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304413	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080606	9
Fagron	Bismutgallat, basisches	2014006082	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520910	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B1329409	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200907	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-311878	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080603	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10135109	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02-B04-309481	1
Alliance H.	Bismutgallat, basisches	15080602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200913	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	15C27-B02-311879	1
Fargon/ Noweda	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2013006220	1
Caelo	Bismutgallat, basisches		1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200904	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520913	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000361	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	5
Phoenix	Bismutgallat, basisches	1520913	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200905	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038308	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-209481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07-311880	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015007568	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	9K26-N10	2
Fargon GmbH & Co.KG	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200911	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	15/26-B02-320473	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15126-B02-321313	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26B02-321313	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325472	5
Hedinger	Bismutgallat, basisches	16038310	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320479	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	62183516	1
L12	Bismutgallat, basisches	16038308	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	325472	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038310	4
phönix	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004102	6
Allianz Healthcare	Bismutgallat, basisches	15200911	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038312	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B022	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17004102	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17B04335597	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17B04	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004106	7
Sidonia	Bismutgallat, basisches	15J-26-B02-325450	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	15200904	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04	1
Frago/Noweda	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17E16-B02	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	17-E16-B02-336992	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	17004107	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	2017002570	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004109	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004107	4
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335593	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340556	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004112	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	2016006984	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-340556	3
Euro OTC	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	180307BB/2016006984	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340556	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2017006945	3
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340552	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-3355593	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	180808186	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	18040801	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	1726B01341866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-340552	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	18A-29-B06-346303	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346303	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-3460303	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259503	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B06	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259509	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	2018000237	1
Kehr	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-353916	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	1725909	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29B06-346305	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259513	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259510	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-353902	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17G06-B10-355772	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-352463	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	19B05-B09-191022	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259510	1

- 92 516 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 669 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	258	2	107 989
Typ B	0	74	6	110 908
Typ C	0	360	33	92 516

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	99,2308 % (> 98,0769 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	91,6031 % (> 90,8397 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21252	21252	0,00	100,34
21553	21252	3,28	103,48
22597	21252	3,17	103,76
22598	21252	2,88	103,45
23359	23359	0,00	113,06
23372	21252	2,61	107,88

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Borsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20182-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Borsäure; Acidum boricum; Orthoborsäure

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Borsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Borsäure	13I04-N06	21228	40	20130920
Caelo	Borsäure	14133119	21804	60	20140509
Caelo	Borsäure	15425112	22964	40	20160104
Caelo	Borsäure	170613	23286	40	20170316*
Fagron	Borsäure	15L09-B07-322988	23746	40	20151222

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Borsäure	15242903	22965	40
Caelo	Borsäure	191943	24741	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 45 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Borsäure	9324036	1
Fagron	Borsäure	11I26-n05	1
Fagron	Borsäure	12f01-n08	1
Fagron	Borsäure	11d13-n08	1
Caelo	Borsäure	11D13-N08	1
Caelo	Borsäure	9324043	1
Caelo	Borsäure	12238901	1
Nachprüfung	Borsäure		1
Caelo	Borsäure	12260502	1
Caelo	Borsäure	10227913	1
Fagron	Borsäure	12G04-N10	1
Fagron	Borsäure	14133101	1
Caelo	Borsäure	14095202	1
Fagron	Borsäure	13I04-N06	2
Caelo	Borsäure	14133113	2
Sanacorp	Borsäure	1/AKD3	1
Fagron	Borsäure	14B07-B02-295752	1
Caelo	Borsäure	9324021	1
Caelo	Borsäure	15095103	2
Caelo	Borsäure	14133119	1
Caelo	Borsäure	15158901	1
Caelo	Borsäure	15158903	1
Caelo	Borsäure	15425101	5
Caelo	Borsäure	15425108	2
Caelo	Borsäure	80303AB	1
Caelo	Borsäure	15425112	2
Caelo	Borsäure	15425114	1
Caelo	Borsäure	15425118	2
Caelo	Borsäure	15242906	1
Fagron	Borsäure	9082012B	1
Caelo	Borsäure	5425114	1
Caelo	Borsäure	15242909	1
Caelo	Borsäure	17327907	2
Gatt-Koller	Borsäure	1803542	1

- 92 864 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 796 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	45	0	92 864

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 86,6667 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23746	23286	15,94	58,16
21228	23286	14,71	57,94
21804	23286	18,84	58,27
22964	23286	9,41	57,80
23286	23286	0,00	57,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Budesonid, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20569-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Budesonid, mikronisiert; Budesonidum micronisatum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Budesonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro…	`11351704`	`20808`	40	`AR-15-FG-005286-01`
Euro OTC	Budesonid, mikro…	`1311022-01`	`21620`	60	`20140113`
Euro OTC	Budesonid, mikro…	`1604018`	`22537`	40	`20160509`*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro…	161431	22627	40	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro…	15344004	22649	40	20151116
Fagron	Budesonid, mikro…	16J04-B01-326581	22841	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikro…	16J04-B01-326581	22888	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikro…	18C15-B03-355399	24699	40	20180409
Euro OTC	Budesonid, mikro…	1311022-01	21620SI	37	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro…	1604018	22537SI	23	20160509*
Caelo	Budesonid, mikro…	161431	22627SI	25	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro…	15344004	22649SI	23	20151116
Fagron	Budesonid, mikro…	16J04-B01-326581	22888SI	30	20161026

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 478 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 771 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 430 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	20800	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004	24619	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381	24737	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	22649SI[†]	7
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	22841SI	24
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279SI	20
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778SI	20
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026SI	20
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004	24619SI	40
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-355399	24699SI	35
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381	24737SI	24

- 110 558 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 195 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175014	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12G23-N01	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351707	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	21100M1	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351703	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295103	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351713	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13A07-N09	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295109	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175015	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295105	1
crystal pharma/gehe	Budesonid, mikronisiert	1305004-01	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295106	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09-291366	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295108	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13H22-N03	1
Phoenix	Budesonid, mikronisiert	14071702	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071701	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071702	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295111	2
VDl 23.10.14 19,50 euro	Budesonid, mikronisiert	14071707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295110	4
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09291366	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071707	2
sanacorp	Budesonid, mikronisiert	14071701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071717	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071714	4
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-297926	1
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1471707	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301971	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173806	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173803	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B01-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301972	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344003	6
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308322	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173810	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173811	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173807	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27B10	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173802	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-315704	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344002	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344006	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15044002	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344010	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344012	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344008	6
L10	Budesonid, mikronisiert	15344012	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15344012	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143102	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344013	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344014	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344005	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143103	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143101	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	774865	1
Sanacorp,	Budesonid, mikronisiert	16143103	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143108	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143106	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	16143108	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143107	3
Fargon/Kehr	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326583	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331248	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170078801	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	16143110	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078805	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143112	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143105	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078801	8
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078804	1
Cealo	Budesonid, mikronisiert	17078804	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078809	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078803	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078808	5
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1604018-01	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074901	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331448	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074903	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17342902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074902	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18074901	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074905	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17F28-B04-345016	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18172601	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074907	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172603	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074909	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172604	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172611	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172610	1

- 92 714 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 744 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	478	0	107 771
Typ B	0	430	0	110 558
Typ C	0	189	6	92 714

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7448 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,9231 % (> 95,3846 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22649	22627	3,74	33,88
22888	22627	2,79	33,34
22627	22627	0,00	32,07
22537	22537	0,00	31,59
20808	20808	0,00	42,81
21620	20808	4,48	36,98
22841	22627	1,44	31,95
24699	22627	3,66	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Butylhydroxytoluol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21307-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; BHT; Butylhydroxytoluenum; Butylhydroxytoluolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Butylhydroxytoluol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	21307	40	20131105
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	21355	40	AR-15-FG-007846-02
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	21911	60	20150529

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22281	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22350	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	190749	24554	40	20190405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 949 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Butylhydroxytoluol	163163	23356	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	180291	24019	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 281 Spektren von 200 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 56 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131006	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	11308701	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	12158201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158201	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158204	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	20161112-1	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1220705	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280203	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12207005	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280206	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	122080206	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382302	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	2113U02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382304	7
Noweda	Butylhydroxytoluol	12382304	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382307	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382309	8
Phoenix	Butylhydroxytoluol	3111201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	7031403	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	12382305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382312	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	8
Bombastus	Butylhydroxytoluol	13354604	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354611	3
Phoenix	Butylhydroxytoluol	13354609	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300501	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	1400501	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300502	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	143004502	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300506	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354609	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300505	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	15094501	8
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	14300505	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172101	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	18
sanacorp	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172105	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300503	2
Fagron	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	231115BHT	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426801	7
Caesar & Loretz	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Celo	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1426801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316301	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	716M-02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426807	10
Gehe	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2170717	1
L12	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1631301	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316305	9
Caelo	Butylhydroxytoluol	163163055402	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304	10
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316307	15
SanacorpWE:04.01.18 E...	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	123823	1
L12	Butylhydroxytoluol	16316307	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18048701	12
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029102	9
AHD	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304-20180619Ma5	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18229102	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029104	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029105	12
Apo Ident/ Noweda	Butylhydroxytoluol	18029104	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029105	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029107	6
Phönix	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	11(18029107)	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Nachprüfung	Butylhydroxytoluol	123456	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029108	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	19074902	1

- 92 628 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 772 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	107 949
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	272	9	92 628

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,7972 % (> 95,7295 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21307	21355	3,06	62,82
21355	21355	0,00	62,98
21911	21355	2,74	63,75
22281	21355	1,82	63,06
22350	21355	1,88	63,60
24554	24554	0,00	62,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Butylscopolaminiumbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20766-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylscopolaminiumbromid; Butylscopolaminium bromatum; Hyoscini butylbromidum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Butylscopolaminiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Butylscopolamini…	12K01-N07	20766	40	1406057
Fagron	Butylscopolamini…	12K01-N07	20897	40	20121102
Fagron	Butylscopolamini…	13K22-N03	21049	40	20131126
Fagron	Butylscopolamini…	15I09-B04-312245	21954	60	20150921
Fagron	Butylscopolamini…	18A03-B01-352889	24576	40	20180122

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04-316806	22344	60
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	22903	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	22937	40

- 110 848 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	12

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	140	0	110 848
Typ C	0	12	0	92 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20766	20766	0,00	91,94
20897	20766	11,75	89,55
21049	20766	5,43	89,96
21954	20766	5,67	90,31
24576	20766	6,22	90,88

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumascorbat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20393-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumascorbat; Calcii ascorbas; Calcii ascorbinicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumascorbat	13105624	21313	40	20130620
Euro OTC	Calciumascorbat	1612003	22916	40	20170110*
Caelo	Calciumascorbat	163111	23060	40	20161207*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumascorbat	16311101	23518	40	20161207
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	23609	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004	23611	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	23884	40	20180115*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumascorbat	1607033-01	22812	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1807032	24194	40
Caelo	Calciumascorbat	183226	24373	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1901003	24470	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1904010	24626	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 13 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumascorbat	13105608	1
Farmalabor / Farmalabor	Calciumascorbat	P1104931-000A	1
Caelo	Calciumascorbat	14340907	1
Burton Feingold	Calciumascorbat	L008415	1
Caelo	Calciumascorbat	15324702	1
Arktis	Calciumascorbat	7339/4617	1
Caelo	Calciumascorbat	15324708	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	1
Caelo	Calciumascorbat	16311105	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	1
Arktis	Calciumascorbat	733P/1518	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004-01	1
Gatt-Koller	Calciumascorbat	1900123	1

- 92 896 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 816 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	13	0	92 896

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21313	22916	6,50	34,65
22916	22916	0,00	35,40
23060	23060	0,00	35,49
23518	23060	2,38	35,33
23609	23609	0,00	35,27
23611	23611	0,00	35,14
23884	23884	0,00	37,14

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumcitrat-Tetrahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20013-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1305018-01	21249	40	20130528
Caelo	Calciumcitrat-Te…	13391203	21320	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Te…	13391203	21486	40	20131205

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1509039	21931	60	20151013*
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1509039-01	22255	60	20151013
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1701001	22995	40	20170124*
Caelo	Calciumcitrat-Te…	171768	23651	40	20170713*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001	22681	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025	23606	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031	24077	40
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	181608	24230	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1901002	24514	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 182 Spektren von 85 *Apo-Ident*-Kunden aus 90 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349304	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349301	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168806	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1009030-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349318	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349320	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310402	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat		2
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13d16-n06	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310407	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310403	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19061315	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310406	5
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	71356168	1
Cealo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1058904	1
EuRho/Jenne	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13D16-N06	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310411	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310413	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92457399	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310417	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13031204	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310418	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	133912042x	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391205	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2114M1209	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3512U-01209	1
Alliance Health 23.10.2...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16021502	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	1
Gehe Kassel	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	140801701	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3006222	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133310	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177703	7
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92192429	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-01	1
ACM	Calciumcitrat-Tetrahydrat	KNC0740J15	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	150903901	1
EuRho	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177702	2
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375702	6
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	6
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177704	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375707	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502021-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375712	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375713	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375703	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056504	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056501	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	1
L12	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-03	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3037086	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056505	2
Sanacorp WE: 12.08.17 ...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	711105	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-02	1
Dr.Lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3042527	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056510	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1600565	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	4
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	1
lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3045397	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1716803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176806	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1710007-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176805	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176812	2
Krieger	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031-02	1
Gatt-Koller	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1802139	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19010002-01	1

- 92 727 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 741 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	307	13	107 929
Typ B	0	195	5	110 788
Typ C	0	175	7	92 727

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	95,9375 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	97,5000 % (> 96,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,1538 % (> 94,5055 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21249	22995	3,31	43,70
21320	22995	4,69	40,59
21486	22995	3,57	40,32
21931	21931	0,00	52,01
22255	21931	1,41	50,00
22995	22995	0,00	48,28
23651	23651	0,00	54,73

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumgluconat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20871-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumgluconat; Calcii gluconas; Calcii gluconicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumgluconat	12236502	20871	40	1401575
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	21283	40	AR-15-FG-008127-01
Caelo	Calciumgluconat	12335829	21312	40	20121121
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	21821	60	20140818

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034	22699	40
Caelo	Calciumgluconat	154356	23360	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007	23873	40
Caelo	Calciumgluconat	181010	24017	40
Caelo	Calciumgluconat	190240	24566	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1905015	24791	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 118 Spektren von 69 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumgluconat	10G22-N12	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-02	3
Finze	Calciumgluconat	917857359	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	115027-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	20270912-1	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006-01	6
Euro OTC	Calciumgluconat	513-Q1211	1
Fagron	Calciumgluconat	12D17-N01	1
Eurho/Sns	Calciumgluconat	1209006-01	1
EuRho	Calciumgluconat	1209006-01	4
Caelo	Calciumgluconat	12335813	1
Caelo	Calciumgluconat	12335810	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	4
EuRho	Calciumgluconat	1304012-01	3
Caelo	Calciumgluconat	14085405	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumgluconat	550/03141214	1
Euro/Gehe	Calciumgluconat	1304012-01	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-294136	2
Berkel AHK	Calciumgluconat	14085407	2
sanacorp	Calciumgluconat	1407041-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1210001287	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-02	2
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	6
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04	1
Caelo	Calciumgluconat	14230706	1
EuRho	Calciumgluconat	12090006-01	1
Caelo	Calciumgluconat	15126301	1
Euro OTC	Calciumgluconat	130401202	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	140704102	1
Euro OTC	Calciumgluconat	140704101	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-02	9
Caelo	Calciumgluconat	15324806	1
Fagron	Calciumgluconat	15D13-B98-307445	1
Caelo	Calciumgluconat	1543601	1
Caelo	Calciumgluconat	15324807	1
Phönix	Calciumgluconat	1606034-01	1
Caelo	Calciumgluconat	15435607	2
Caelo	Calciumgluconat	1407041-02	1
Caelo	Calciumgluconat	140704102	1
Caelo	Calciumgluconat	15435601	2
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-01	11
Caelo	Calciumgluconat	1606034	1
Caelo	Calciumgluconat	15435611	1
Caelo	Calciumgluconat	15435620	2
Phönix/Euro	Calciumgluconat	1606034-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-02	6
Caelo	Calciumgluconat	15435619	1
Caelo	Calciumgluconat	16603401	1
Caelo	Calciumgluconat	15435622	2
Caelo	Calciumgluconat	15435613	1
Caelo	Calciumgluconat	1000041-01	1
L12	Calciumgluconat	15435627	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1602001644	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-01	3
Caelo	Calciumgluconat	18101004	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sidonia	Calciumgluconat	18101004	1
Gehe/EuRo	Calciumgluconat	1712007-01	1
Caelo	Calciumgluconat	18106202	1
Caelo	Calciumgluconat	18101003	1
Caelo	Calciumgluconat	4(18101004)	1
Pharmachem	Calciumgluconat	18101003	1
Caelo	Calciumgluconat	18101010	1

- 92 791 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 778 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	113	5	92 791

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	95,7627 % (> 93,2203 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21283	21283	0,00	27,88
21821	21283	8,00	26,96
20871	20871	0,00	32,01
21312	20871	5,49	33,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumglycerophosphat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20352-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumglycerophosphat; Calcii glycerinophosphoricum; Calcii glycerophosphas

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumglycerophosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumglyceroph...	13I17-N04	21234	40	20131016
Caelo	Calciumglyceroph...	13007912	21311	40	20130124
Caelo	Calciumglyceroph...	14341007	21969	60	AR-16-FG-005932-01
Fagron	Calciumglyceroph...	15B03-B03-305050	21978	60	1706313
Caelo	Calciumglyceroph...	191007	24538	40	20190502*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	20679	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20762	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	20763	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20771	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	23361	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 82 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumglycerophosphat	11G19-N05	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012406	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12I18-N06	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	1216000005	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18N02	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007902	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13A18-No2	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	1317-N04	2
Gatt-Koller/Kwizda	Calciumglycerophosphat	4007/09123812	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1314000019	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007908	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007914	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-291642	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14347101	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	4
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10B02	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	5212M-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03B03	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03B03305050	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341010	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	3115A-01212	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341009	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341013	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341015	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231004	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231001	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231006	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231005	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231007	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231008	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231010	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359101	4
Caelo	Calciumglycerophosphat	17250703	1
Sidonia	Calciumglycerophosphat	17250703	1
Cealo/Sanacorp	Calciumglycerophosphat	17359101	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	180918A	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359106	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359107	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100701	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100703	1

- 92 827 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 784 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	75	7	92 827

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	91,4634 % (> 87,8049 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21234	21969	8,78	36,12
21311	21969	5,41	37,97
21969	21969	0,00	32,86
21978	21978	0,00	29,43
24538	24538	0,00	33,49

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 Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumlactat-Pentahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20745-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumlactat-Pentahydrat; Calcii lactas pentahydricus; Calcii lacticum pentahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumlactat-Pentahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumlactat-Pe…	12E10-N03	20745	40	20120704
Fagron	Calciumlactat-Pe…	12I12-N06	21232	40	AR-15-FG-007939-01
Caelo	Calciumlactat-Pe…	15101401	21909	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe…	15101405	22263	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe…	161313	22445	60	20160513*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-323830	23566	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	171377	23642	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	180734	24035	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 52 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Shop	Calciumlactat-Pentahydrat	1111001829	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12E10-N03	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369610	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369614	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369618	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N01	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12/12-N06	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080802	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080805	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18B04	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369606	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18-B04-295541	3
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01B05300502	1
phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15227804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101409	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131307	1
Phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101412	3
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131302	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131312	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333106	3
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-334588	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333111	4
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17137707	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17355503	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	17J18-B01-347174	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	18073413	2

- 92 857 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 798 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	52	0	92 857

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 88,4615 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22445	22445	0,00	38,29
20745	22445	3,91	38,37
21232	21232	0,00	37,41
21909	22445	4,66	38,85
22263	22445	3,79	37,48

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20418-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumorotat-Dihydrat; Calcii orotas; Calcii oroticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumorotat-Di…	12L04-N07	20824	40	20121207
Fagron	Calciumorotat-Di…	13J23-N05	21227	40	20131111
Euro OTC	Calciumorotat-Di…	1401006-01	21245	40	1412540
Euro OTC	Calciumorotat-Di…	1603003	22520	40	20160329*
Euro OTC	Calciumorotat-Di…	1603003	24164	40	20180615*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	20814	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1411003	22519	40
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	16F13-B04-324144	23574	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1203037-01	2
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	1

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	78	42	110 868
Typ C	0	3	0	92 906

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	65,0000 % (> 62,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22520	22520	0,00	92,43
24164	24164	0,00	92,81
21227	21245	2,93	60,80
21245	21245	0,00	61,52
20824	21245	1,21	61,02

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumpantothenat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20395-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumpantothenat; Calcii panthothenas; Calcii panthothenicum; Calcium-D-Panthothenat; Vitamin B5

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Calciumpantothenat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	21233	40	20130916
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	21243	40	20130617

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765	60	20140722
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	21901	60	20151005*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042	22551	40	20160429*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023	22691	40	20160809*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018	23153	40	20170330*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003	23890	40	20171123*
Caelo	Calciumpantothenat	173352	24045	40	20180202*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Calciumpantothenat	162516	23363	40
Caelo	Calciumpantothenat	15344217	23717	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1803014	24081	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1809014	24312	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1902032	24479	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

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

- 74 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	11105731	1
Caelo	Calciumpantothenat	1013Q-03022	1
Gehe	Calciumpantothenat	1004024-01	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111110405	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	12236622	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02pzn	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340808	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	4
Caelo	Calciumpantothenat	12340819	2
Caelo	Calciumpantothenat	27111303	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340809	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340832	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	130503401	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1312027-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	17021401	1
Caelo	Calciumpantothenat	8041407	1
Fagron	Calciumpantothenat	12F19-N07	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340846	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340859	1
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	5121405	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	10021505	1
Caelo	Calciumpantothenat	14208004	1
Noweda	Calciumpantothenat	14208012	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10-297373	1
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-02	3
Euroo/Anzag	Calciumpantothenat	1509024-01	2
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-02	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024-01	3
Caelo	Calciumpantothenat	15344207	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023-01	2
Caelo	Calciumpantothenat	1509024-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1607023-01	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	18111707	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003-01	3
Caelo	Calciumpantothenat	15344214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	16251608	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1711003-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1803014-01	3
Caelo	Calciumpantothenat	17335208	3
Anzag/Anzag 26.07.18	Calciumpantothenat	1803017-01	1

- 92 835 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 788 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	73	1	92 835

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,6486 % (> 94,5946 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21901	21901	0,00	19,64
21233	23153	6,66	22,04
21243	24045	5,41	23,42
21765	24045	6,83	23,52
23153	23153	0,00	21,08
23890	23890	0,00	20,29
24045	24045	0,00	21,07
22551	22551	0,00	14,61
22691	22691	0,00	14,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Campher, racemischer**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	25048-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Campher, racemischer; Kampfer, racemisch

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* 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 *Campher, racemischer* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Campher, racemis…	1406029-01	25048	60	20140708
Caelo	Campher, racemis…	15316801	25049	60	20151029
Fagron	Campher, racemis…	14E19-B07-300365	25050	60	20140527
Caelo	Campher, racemis…	170043	25051	40	20170220*
Fagron	Campher, racemis…	16E23-B08-336937	25053	40	20160627

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Campher, racemischer	183279	24728	40
Caelo	Campher, racemischer	16209309	25052	40
Caelo	Campher, racemischer	172883	25054	40
Caelo	Campher, racemischer	180198	25055	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	160	0	110 748
Typ C	0	0	0	92 436

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25048	25051	25,25	52,56
25049	25051	10,81	51,37
25050	25051	18,87	50,72
25051	25051	0,00	50,92
25053	25051	15,69	52,28

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cannabidiol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22416-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cannabidiol

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Cannabidiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22413	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22414	60	1316Q-07806

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22415	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22416	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23398	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23399	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	23464	40	2017B-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	23465	40	2017A-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412SI	60	1316Q-07806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 729 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1801	23929	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22413SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22414SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22415SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22416SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23398SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23399SI	31
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	23464SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	23465SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1801	23929SI	40

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 517 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 234 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
THC-Pharm	Cannabidiol		12
Caelo	Cannabidiol	110216-02	3
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API16-004	5
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-002	5
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API16-004	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API16-002	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-002	3
THC	Cannabidiol	CBD-API17-002	2
THC-Pharm	Cannabidiol	cbd-adi17-002	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-003	4
THC	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-005	6
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-005	3
THC Pharm GmbH / THC Ph...	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBDAP/17-003	3
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-004	9
THC/Gehe	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC	Cannabidiol	CBD-API17-004	4
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
Caelo	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBD-API17-006	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-006	1
THC	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBDAPI1707	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1707	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1707	2
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBDAPI1708	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1708	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAP/1708	1
THC/ Direkt	Cannabidiol	CBDAPI1706	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1706	4
Caelo	Cannabidiol	CBDAPI1801	2
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1801	2
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBDAPI1801	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol		11
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAP/1801	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol		2
THC Pharm	Cannabidiol	H150218-1	1
THC Pharma	Cannabidiol		45

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
THC Pharm	Cannabidiol		14
THC-Pharma	Cannabidiol		8
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1802	1
Bombastus	Cannabidiol		1
Sanacorp	Cannabidiol		6
Caelo	Cannabidiol	CBDAPI1803	1
Sanacorp	Cannabidiol	CBDAPI1804	3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1804	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1804	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1804	5
THC Pharm/ Sanacorp	Cannabidiol		16
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1804	1
THC Pharm/ THC Pharm	Cannabidiol		2
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1802	2
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1802	2
THC Pharm/ THC Pharm GmbH	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma G…	Cannabidiol	ACPK911004	3
Apocare	Cannabidiol	ACPK911004	9
THC	Cannabidiol		1
Apocare	Cannabidiol	ACPK312001	1
Laborchemie APOLDA GmbH	Cannabidiol	APCK312001	1
alpha-cannabis Pharma G…	Cannabidiol	ACPK012405	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1901	1

- 92 675 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 789 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	520	0	107 729
Typ B	0	471	0	110 517
Typ C	0	234	0	92 675

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,7261 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 97,4359 %)

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22412	22412	0,00	43,17
22413	22413	0,00	44,15
22414	22414	0,00	44,24
22415	22415	0,00	44,28
22416	22416	0,00	43,48
23398	23465	2,77	45,49
23399	23465	2,62	46,06
23464	23464	0,00	47,06
23465	23465	0,00	44,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Capsaicin, natürlich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20854-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Capsaicin, natürlich; Capsaicin; Capsaicinoida; Capsaicinoide

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Capsaicin, natürlich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Capsaicin, natür…	`13J07-N07`	21340	40	`AR-15-FG-007151-01`
Euro OTC	Capsaicin, natür…	`1703023`	23145	40	`20170407`*
Euro OTC	Capsaicin, natür…	`1811009`	24331	40	`20181207`*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Capsaicin, natürlich	13D12-N01	20854	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	118066-04	21638	60
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	22930	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	22931	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1806013-01	24186	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1812015	24457	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1903032	24638	40

- 110 688 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Capsaicin, natürlich	`CP-12003`	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	`1401043-02`	2
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	`1603005-01`	13
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	`1703023-025346`	1
EuRho	Capsaicin, natürlich	`1703023-02`	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	`1703023-02`	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	`1806013-01`	1

- 92 889 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 823 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	300	0	110 688
Typ C	0	17	3	92 889

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	85,0000 % (> 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
23145	23145	0,00	14,27
24331	24331	0,00	25,52
21340	21340	0,00	17,33

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Captopril**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20890-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Captopril; Captoprilum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Captopril* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Captopril	12G25-N08	20890	40	20120814
Caelo	Captopril	12339610	21064	40	1403227
Caelo	Captopril	15189502	21874	60	AR-15-FG-014855-01
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921	60	20140317
Caelo	Captopril	190118	24546	40	20190312*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

- 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	Captopril	170772	23366	40
Fagron	Captopril	17G21-B02-337989	23588	30
Caelo	Captopril	172102	23676	40
Caelo	Captopril	15189502	21874SI	60
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921SI	60
Caelo	Captopril	170772	23366SI	40
Caelo	Captopril	190118	24546SI	40

- 110 678 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 244 Spektren von 97 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	12G25-N08	4
Fagron	Captopril	12K-16N04	1
Caelo	Captopril	12F29-N04	1
Fagron	Captopril	12K16-N04	1
Caelo	Captopril	12339605	4
Herstellung	Captopril	12339607	1
Caelo	Captopril	12339604	2
Caelo	Captopril	12339610	2
Caelo	Captopril	12339602	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291555	3
Caelo	Captopril	12339619	1
Cealo/Sanacorp	Captopril	12339617	1
Caelo	Captopril	12339616	2
Caelo	Captopril	12339617	1
Phonix	Captopril	14B26-B01	1
Fagron	Captopril	14B26-B01	6
Fagron	Captopril	14B26-B01-291557	5
Fagron	Captopril	14196902	1
Caelo	Captopril	14196903	2
Caelo	Captopril	14196904	8
Caelo	Captopril	14196905	3
Sonnenberg-Apotheke	Captopril	14B26-B01-291557	2
Fagron	Captopril	14B26-B012911557	1
Fagron	Captopril	14B26-W0129-1557	1
Caelo	Captopril	14B26-B01-291555	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291556	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-291557	1
Caelo	Captopril	14196901	1
Caelo	Captopril	15189501	6
Fagron	Captopril	14B26-B01302338	1
Caelo	Captopril	15189502	1
Fagron	Captopril	14B26B01	1
Fagrron	Captopril	14B26-B01-310127	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-302338	2
Caelo	Captopril	5102-14-042	1
Fagron	Captopril	EC140101	1
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	2
Fagron	Captopril	14B26-B01-310127	2
Fagron	Captopril	14B26-B01-314460	1
Fagron	Captopril	80616-6	1
Euro OTC	Captopril	15189507	3
Fagron	Captopril	14B26-B40-318894	5
Caelo	Captopril	15189503	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-316257	2
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-320183	5
Caelo	Captopril	14B26-B40-318894	1
Caelo	Captopril	15189511	4
Hedinger	Captopril	14B26-B40	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-321319	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Captopril	15189514	6
Caelo	Captopril	15189510	2
Fagron	Captopril	700766	1
Euro OTC	Captopril	14B26-B40-320183	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-302337	1
Changzhou Pharmaceutical	Captopril	14B26-B40-321319	1
Caelo	Captopril	15189509	2
Euroct/Gehe	Captopril	14B26-B40-320183	1
Caelo	Captopril	15189512	6
Caelo	Captopril	14B26-B40	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-323267	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-323267	3
Caelo	Captopril	15189515	1
Caelo	Captopril	15189517	5
Caelo	Captopril	15189521	5
Fagron	Captopril	14B26-B40-325275	3
Caelo	Captopril	14B26-B40-320183	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-325275	2
Caelo	Captopril	15189519	2
Caelo	Captopril	16B26-B01310127	1
Caelo	Captopril	15189525	2
Caelo	Captopril	15189524	2
Caelo	Captopril	15189526	2
Caelo	Captopril	1519521	1
Caelo	Captopril	17077201	3
Caelo	Captopril	17077202	4
L12	Captopril	17077202	2
Caelo	Captopril	17077205	1
Caelo	Captopril	17077209	12
Caelo	Captopril	17077208	8
GEHE	Captopril	17210203	1
GEHE	Captopril	17077209	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-337989	3
Caesar&Loretz	Captopril	17210201	1
Fagron	Captopril	17g27-b02-337989	1
Caelo	Captopril	17077206	1
Caelo	Captopril	17210202	8
Euro OTC	Captopril	17210204	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-340798	2
Caelo	Captopril	17G27-B02	2
Caelo	Captopril	17210205	9
Caelo	Captopril	17210201	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-346203	2
Caelo	Captopril	17210204	2
Caelo	Captopril	18058002	1
Caelo	Captopril	18058003	1
Caelo	Captopril	18058004	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-352730	1
THC Pharma	Captopril	18058002	1
Caelo	Captopril	18058006	2
Fagron	Captopril	17G-B02-352730	1
Caelo	Captopril	18058005	1
Caelo	Captopril	1805005	1
Caelo	Captopril	18058009	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-356147	1
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19011802	1
Caelo	Captopril	19011802	1
Caelo	Captopril	19011801	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 665 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 743 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	310	0	110 678
Typ C	0	240	4	92 665

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,3607 % (> 97,1311 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21874	21874	0,00	36,39
21921	21874	7,13	38,69
20890	21064	2,06	37,92
21064	21064	0,00	36,91
24546	24546	0,00	37,10

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Carbomer 35000 / 50000**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20548-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carbomer 35000 / 50000; Carbopol® 974P / 980

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Carbomer 35000 / 50000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /…	13135601	20978	40	1403767
Caelo	Carbomer 35000 /…	13186207	20979	40	1403768
Caelo	Carbomer 35000 /…	14057902	21354	40	20140228

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /…	14057903	21557	60	20140228
Euro OTC	Carbomer 35000 /…	1311027-02	21561	60	20131205
Euro OTC	Carbomer 35000 /…	1512010	22250	60	20151216*
Euro OTC	Carbomer 35000 /…	1604032	22548	40	20160428*
Euro OTC	Carbomer 35000 /…	1607028	22686	40	20160804*
Caelo	Carbomer 35000 /…	162530	22759	40	20161011*
Euro OTC	Carbomer 35000 /…	1610024	22852	40	20161102*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 107 789 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012	23139	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015	23534	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	172520	23621	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	173614	23783	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044	23959	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	180924	24250	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1810019	24315	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1903007	24468	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	183074	24543	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	190245	24565	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1908029	24858	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 548 Spektren aus insgesamt 2250 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 348 Spektren von 209 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 108 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1202020-01	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351623	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351618	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274907	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11307511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274908	4
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274912	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013605	2
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274910	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274916	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274914	3
Hepart AG	Carbomer 35000 / 50000	12274916	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2913M1232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	1
Euro/Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101217279	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186205	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186201	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194503	7
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	13194505	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194507	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194505	2
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	6/AKD13	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	28111310	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186203	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194501	5
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194511	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	4311027-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194512	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016208	7
Phoenix 16.04.2014	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	12052014A	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057902	2
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016209	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149904	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149906	3
Ichthyol/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Sanacaorp	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	130800601	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	13
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149910	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015702	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015703	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000101	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101802	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101801	5
Fischer/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101807	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101809	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101810	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1510801	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	6
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	31631293	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101616773	2
Alliance H.	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439002	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015709	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-02	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2215M-01232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257403	1
Euro	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257401	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	154390002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439003	10
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	151210-02	1
L10/apo-ident	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Euro/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	7
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253004	9
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Carbomer 35000 / 50000	15439003	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	160702801	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	120202001	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	14
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253005	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253001	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253007	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
Nachtestung	Carbomer 35000 / 50000		1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
Euro/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	161002401	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253009	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11676321	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1081702	1
Rezepturlager - Verläng…	Carbomer 35000 / 50000	115/14	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17053182	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253012	3
Noweda	Carbomer 35000 / 50000	16253012	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17146501	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253014	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162530	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253014	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	181016184	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000		1
L30	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17361402	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092401	12
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17361403	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092402	4
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044-01	2
Jenne	Carbomer 35000 / 50000	18049301	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18049304	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	102026590	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092405	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092406	1
L30	Carbomer 35000 / 50000	1801044-01	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	9011903	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	41(1810019-01)	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092408	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1810019-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092411	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162375	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307403	2
Gatt-Koller	Carbomer 35000 / 50000	1800201	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092412	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307406	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307401	1

- 92 561 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 715 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit

Carbomer 35000 / 50000 geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	107 789
Typ B	0	440	0	110 548
Typ C	0	338	10	92 561

Die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,1264 % (> 96,2644 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20978	20978	0,00	35,12
20979	20979	0,00	36,01
22852	22852	0,00	36,90
21354	22548	3,12	34,20
21557	22548	4,15	32,95
22759	22759	0,00	26,28
21561	22548	3,17	35,58
22250	22250	0,00	38,73
22686	22686	0,00	35,94
22548	22548	0,00	36,37

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600...**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20866-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natri…	12354404	20866	40	1401185
Caelo	Carmellose-Natri…	13104807	20872	40	1401186
Fagron	Carmellose-Natri…	13D22-N02	20892	40	1401187
Caelo	Carmellose-Natri…	14029211	21382	40	20140127
Caelo	Carmellose-Natri…	13299310	21432	60	20131002
Caelo	Carmellose-Natri…	161714	22645	40	20160713*
Caelo	Carmellose-Natri…	16171406	23187	40	AR-17-FG-015964-01
Caelo	Carmellose-Natri…	180486	24039	40	20180228*
Fagron	Carmellose-Natri…	18E15-B04-354617	24868	40	20180620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 869 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062304	23519	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	172446	23623	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 64 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	11124211	1
Noweda	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354401	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12255708	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104802	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104807	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104810	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354408	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104813	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354416	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13299302	2
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13D22-N02	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354414	1
Gutenberg-Apotheke	Carmellose-Natrium (400 / 45…	4811E-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	28051402	1
Gehe 06.10.14	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13299312	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13G19-N02	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	14149806	1
Sanacorp	Carmellose-Natrium (400 / 45…	AKD6	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	14029201	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	14029211	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123901	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123908	3
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15G03-Bo2-312862	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123909	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	1315Q-03302	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15G03-B02-321790	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	16171402	3
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	16G05-B05-329314	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062304	4
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17052304	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062303	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17C20-B07-337104	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062307	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123912	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062309	2
Gehe	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062307	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	25041805	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348601	2
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17K06-B03-345975	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348606	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348605	1

- 92 845 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 792 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	107 869
Typ B	0	79	1	110 908
Typ C	0	64	0	92 845

Die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 90,6250 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24039	24039	0,00	42,86
20872	20872	0,00	48,21
21382	20872	7,01	50,43
24868	20892	14,84	50,43
20866	20866	0,00	49,50
21432	20866	6,59	51,37
20892	20892	0,00	46,04
22645	22645	0,00	35,29
23187	23187	0,00	46,86

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cellulose, mikrokristallin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20708-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Avicel®; Cellulosum microcristallinum; Cellulosum microcrystallisatum; PH 102

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Cellulose, mikrokristallin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cellulose, mikro…	12C23-N06	20708	70	1403080
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1201004-01	20728	40	20120201

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1211037-01	21080	30	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1211037-01	21085	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1507022	21857	60	20150805*
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1604029	22559	40	20160512*
Fagron	Cellulose, mikro…	16B24-B11-323324	22896	40	20160311

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042	22794	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	22815	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030	22876	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009	23909	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1811011	24346	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 47 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	1
Koisser	Cellulose, mikrokristallin	E0790	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	2
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	13A03-N01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	121103701	1
Phnoix	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-01	3
Phoenix	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	9K10-N10	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	700204	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1410002-01	4
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	2013M-01350	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	135010001	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	15C03-B06-305242	1
Euro/Noweda	Cellulose, mikrokristallin	1410002-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	6
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150702201	1
apo-ident.	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	1
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	160402901	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150722-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	1
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	160704201	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-331463	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-01	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-340541	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-02	2

- 92 862 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 804 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	47	0	92 862

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 87,2340 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20728	20708	3,21	60,86
21080	20708	3,50	60,10
21085	20708	3,46	60,73
21857	21857	0,00	63,02
20708	20708	0,00	60,95
22896	21857	2,43	62,73
22559	22559	0,00	65,01

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cetylstearylalkohole**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20738-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cetylstearylalkohole; Alcohol cetylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A; Alcohol cetylstearylicus; Alcohol cetylstearylicus emulsificans A; Cetearylalkohol und Ceteareth-20; Cetylalkohol; Cetylan; Cetylstearylalkohol; Emulgade® 1000 NI; Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A); Lanette® C; Lanette® N; Lanette® O

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Cetylstearylalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738	40	20120905
Caelo	Cetylalkohol	13096901	20896	40	1405179
Fagron	Cetylstearylalko…	13C13-N13	20968	40	1402265
Fagron	Emulgade® 1000 NI	13C05-B40-289262	21054	40	1408003
Fagron	Emulgierender Ce…	13L17-B05	21279	40	1505070
Caelo	Cetylstearylalko…	14054504	21314	40	20140226
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21318	40	20130925
Caelo	Emulgierender Ce…	13233005	21319	30	1506057
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055001	21381	40	20140225
Caelo	Emulgierender Ce…	13233005	21434	60	20130816
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435	60	20130925
Caelo	Cetylstearylalko…	14054504	21442	60	20140226
Caelo	Emulgierender Ce…	14322505	21830	60	20141031
Euro OTC	Emulgierender Ce…	1510043	21998	60	20151124*
Euro OTC	Emulgierender Ce…	1504010-01	22264	60	20150423
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266	60	AR-16-FG-008835-01
Caelo	Emulgierender Ce…	153857	22331	60	20151202*
Caelo	Emulgierender Ce…	153857	22332	60	20151202*
Caelo	Emulgierender Ce…	153856	22333	60	20160210*
Caelo	Emulgierender Ce…	153856	22334	60	20160210*
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277504	22390	40	20150828
Caelo	Cetylalkohol	161063	22398	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22399	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22400	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22401	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22402	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22403	40	20160420*
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	22611	40	20150821
Fagron	Emulgierender Ce…	16I13-B01-326511	23022	40	20161024
Caelo	Cetylstearylalko…	17049205	23725	40	20170302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1410 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 20 verschiedenen Chargen.

- 106 839 Spektren aus insgesamt 1882 Chargen von 385 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 560 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- 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	Emulgade® 1000 NI	160804	22395	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22396	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22397	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1604013	22540	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1701031	22999	40
Caelo	Cetylalkohol	170473	23068	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	170492	23097	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1705001	23381	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	171980	23575	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001	23737	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	172979	23819	40
Caelo	Cetylalkohol	173155	23973	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	180180	24033	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	190552	24721	40

- 110 428 Spektren aus insgesamt 2249 Chargen von 791 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 735 Spektren von 276 *Apo-Ident*-Kunden aus 255 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 243 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	11291101	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18081201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	25051201	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12G02-N04	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	11L22-N09	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	265360	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12C30-N01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	11009204	1
Caesar &Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	12065703	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12C30-N01	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12065709	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	20260712-2	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12229402	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	8256792	2
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	11343405	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12602-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	11291103	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12231402	1
Fagro	Emulgierender Cetylstearylal…	5211Q-01078	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	12J29-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12331402	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12J29-N04	3
A.H.D.	Emulgierender Cetylstearylal…	12L19-N03	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12L19-N03	7
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12G02N04	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	278418	1
Anzag	Emulgierender Cetylstearylal…	12G02-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144104	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	25/AKD1	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	12065707	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12331407	3
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	12L19-N03	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12134203	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144107	2
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	13144104	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	24101305	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13F07-N05	7
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	13F07-N05	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144105	11
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1305035-01	1
Phoenix 26.11.12	Emulgierender Cetylstearylal…	13144105	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	2011404	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233002	2
Caesar/Lorenz	Emulgierender Cetylstearylal…	13233005	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233005	11
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal…	1323305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	19032014B	1
PHOENIX am07.04.2014	Emulgierender Cetylstearylal…	13F07-N05	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289805	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13I06-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	9652865	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289806	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	Unbekannt	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	13I06-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17B05289805	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	3013M-01078	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289806	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	23091402	1
Alliance Health 24.07.2…	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289805	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-294999	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14158201	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233008	2
Caesar&loretz,Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal…	14158201	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	13233008	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14158202	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	5011505	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1404019-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322502	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13352102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322505	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233006	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1212019-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	31032015B	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	288691	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1404019-02	1
alliance health. 05.05.…	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-297610	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-297610	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15090701	8
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	23051503	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…		1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322506	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-297610	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-305612	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-305612	3
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	15090701	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	11499002	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14156201	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1504010-01	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B99-307062	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322512	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15D24-B02-308261	5
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B99-307062	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15090703	2
Euroh/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	1504010-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15090706	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B00-307062	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271405	8
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271403	9
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	295148	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15D24-B02-311993	6
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271402	9
Euro/Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	150401-01	1
Caesar&Loretz/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	15271405	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B99-307062	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	15271403	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	10836573	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15D24-B02	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	300132	4
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	150410-01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	2215I-01078	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271407	6
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	13065576	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271410	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15385606	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07-320384	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	161006CSA	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07-318218	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144103	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1404019-03	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15385602	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271408	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07-323025	3
ALH	Emulgierender Cetylstearylal…	15271405	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07	1
fragron	Emulgierender Cetylstearylal…	16113-b01-326511	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	16119604	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1510043-01	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01326511	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16119604	9
Henry Lamotte / Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	300132	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16119607	2
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	303935	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17056802	1
Taoasis	Emulgierender Cetylstearylal…	303935	2
Audor Pharma	Emulgierender Cetylstearylal…	16238602	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16238607	8
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1604013-02	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16/13-Bo1-327864	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15789271	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01-327864	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	303935	1
Caeolo	Emulgierender Cetylstearylal…	17056807	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	308514	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	608/10072017	1
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	1701031-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15071704	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	9170717	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17056806	4
L12	Emulgierender Cetylstearylal…	17056806	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01	2
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	17132001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17132001	5
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1701031-01	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15789271	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17139201	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16/13-B01-327355	2
Klenk	Emulgierender Cetylstearylal…	16238607	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1705001-01	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06-334609	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17198003	16
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	171216CAE/0016830715	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16238604	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17261701	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17261702	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06-338141	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17F21-B01-341021	6
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17198002	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18003401	1
Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06-338141	1
Krieger	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001-01	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17F21-B01-344775	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	29091803	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18003437	3
Kehr	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001-02	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-352987	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018006	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018005	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18018005	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18248502	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18291403	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	7886542	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11f30-n11	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	10F17-N02	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12g02-n04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cetylstearylalkohol	12G02-N04	7
Caelo	Cetylstearylalkohol	12025301	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12E30-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11E17-N13	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11162305	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	20270912-2	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12021304	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	575778	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1204015-01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	12065709	1
Noweda	Cetylstearylalkohol	12065709	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	8256792	2
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	2911E-01077	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14061317	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12K22-N03	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	12/17-N05	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J29-N04	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12L19-N03	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1305035-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018305	4
Fagron	Cetylstearylalkohol	9652865	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	1314405	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13206206	3
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1107035-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13144105	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	13206206	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-289806	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	13F07-N05	2
ahd/lamotte	Cetylstearylalkohol	13210504	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	4
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054508	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-289805	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1404019-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13233002	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-294999	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1404019-02	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14158201	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018306	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14322506	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14322505	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346201	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	3414E-01078	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14215007	6
Fagron	Cetylstearylalkohol	14346201	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15090701	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	14G31-B03-297611	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15271405	2
Bombastus	Cetylstearylalkohol	295148	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272702	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	15271403	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272709	6
Fagron	Cetylstearylalkohol	15C31-B99-307062	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	15D24-B02-311993	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	150401001	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	15272705	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	16B23-B07-318218	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	15271407	1
Bombastus	Cetylstearylalkohol	300132	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1504010-01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	15D24-B02	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	16B23-B07-320384	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16119604	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1510043-01	1
Gehe	Cetylstearylalkohol	15272717	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272717	4
Gehe	Cetylstearylalkohol	15272713	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1604013-02	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	8041708	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	160914	1
Ebert-Jacobi	Cetylstearylalkohol	16230603	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16238604	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	17056806	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16238607	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16230603	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	17139201	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16048812	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	171215CSA/15272717	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13-B01-327355	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	17050001-01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	17F21-B01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17198003	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	17132001	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1705001-01	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	17049209	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	18003404	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321303	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	18018001	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17261702	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321603	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	18018005	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	18A23-B04	1
Gatt-Koller	Cetylstearylalkohol	1803965	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	18248502	1
Cealo/Alliance Healthcare	Cetylstearylalkohol	18291403	1
Herba	Cetylstearylalkohol	KNC1133J18	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI		1
AHD	Emulgade® 1000 NI	8073743	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055002	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15113703	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277501	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277505	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080403	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080407	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16348101	1
EuRho Anzag ek:3,47EUR	Cetylalkohol	110505501	1
Caelo	Cetylalkohol	12018605	2
Fagron	Cetylalkohol	12A-02N12	1
Finze	Cetylalkohol	10321703	1
Caelo	Cetylalkohol	11320702	2
Caelo	Cetylalkohol	11153405	1
Caelo	Cetylalkohol	20250112-1	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1206020-01	1
Caelo	Cetylalkohol	12271103	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylalkohol	12338604	6
Euro OTC	Cetylalkohol	1105055-01	1
EuRho	Cetylalkohol	1206020-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1211002-01	2
Caelo	Cetylalkohol	13096901	5
Caelo	Cetylalkohol	1212E-01076	1
Phönix	Cetylalkohol	13096901	1
Caelo	Cetylalkohol	1112013B	1
Caelo	Cetylalkohol	13096904	2
Sanacorpaelo /Sanacorp	Cetylalkohol	1AKS11	1
Caelo	Cetylalkohol	13210504	9
Phonix	Cetylalkohol	13210504	1
Caelo	Cetylalkohol	13286502	5
Caelo	Cetylalkohol	14262204	5
Caelo	Cetylalkohol	14349101	14
Caelo	Cetylalkohol	15323301	7
Caelo	Cetylalkohol	15323311	8
Euro OTC	Cetylalkohol	150818C	1
Caelo	Cetylalkohol	15323316	3
Caelo	Cetylalkohol	1523316	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	1
Fagron	Cetylalkohol	15D24-B02-311993	1
Caelo	Cetylalkohol	15323308	1
Caelo	Cetylalkohol	16106307	3
Caelo	Cetylalkohol	16335802	7
Caelo	Cetylalkohol	16335805	1
Gatt-Koller	Cetylalkohol	1690/06162416	1
Caelo	Cetylalkohol	16335807	6
Caelo	Cetylalkohol	17047307	6
Caelo	Cetylalkohol	28101701	1
Caelo	Cetylalkohol	17047306	3
Caelo	Cetylalkohol	17234902	1
Kehr	Cetylalkohol	17047303	1
Caelo	Cetylalkohol	17321603	5
Caelo	Cetylalkohol	17234903	1
Caelo	Cetylalkohol	7071807	1
AHD	Cetylalkohol	17321603	1
Caelo	Cetylalkohol	17321612	5
Caelo	Cetylalkohol	18153102	6
Fagron	Cetylalkohol	17321612	1
Fagron	Cetylalkohol	18A23-B04-349155	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	18153102	1

- 92 174 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 576 Chargen von 694 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1410	0	106 839
Typ B	0	554	6	110 428
Typ C	0	731	4	92 174

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,5745 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,9286 % (> 98,3929 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,4558 % (> 99,0476 %)

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
22390	21054	5,28	41,04
20968	20968	0,00	41,86
21314	21998	9,34	41,35
21442	22334	8,85	41,23
23725	20968	8,63	41,54
21381	21054	7,09	31,83
20738	21054	3,59	31,80
22611	22401	19,94	38,74
20896	20896	0,00	40,39
21318	20896	20,06	40,10
21435	20896	16,82	39,93
21279	21279	0,00	44,97
21319	21319	0,00	46,47
21434	22334	1,56	45,24
21830	21998	1,60	44,40
21998	21998	0,00	46,29
21054	21054	0,00	28,65
22264	22334	0,90	45,06
22331	22331	0,00	45,18
22332	22332	0,00	44,35
22333	22333	0,00	45,42
22334	22334	0,00	45,19
23022	22334	1,98	45,24

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22266	22266	0,00	39,18
22398	22398	0,00	39,23
22399	22399	0,00	39,31
22400	22400	0,00	39,08
22401	22401	0,00	39,11
22402	22402	0,00	39,11
22403	22403	0,00	40,17

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinidinsulfatdihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20819-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinidinsulfatdihydrat; Chinidini sulfas

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chinidinsulfatdihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chinidinsulfatdi…	`12L04-N10`	20819	40	`AR-14-FG-013249-01`
Fagron	Chinidinsulfatdi…	`12J16-B03`	21217	39	`1412323`
Fagron	Chinidinsulfatdi…	`14I04-B09-304357`	21810	60	`AR-15-FG-015409-01`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 110 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	`16A06-B04-324954`	`22970`	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	`18B01-B08-350965`	`24181`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chinidinsulfatdihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	13G08-N02	1
buchler GmbH	Chinidinsulfatdihydrat	16a06-b04-340797	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	108 110
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	2	0	92 907

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20819	20819	0,00	41,28
21217	21217	0,00	41,14
21810	21810	0,00	41,63

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinindihydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	23186-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinindihydrochlorid; Chinindichlorhydrat; Chinini dihydrochloridum; Chininum dihydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chinindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinindihydrochl…	172129	23636	40	20173008*
Caelo	Chinindihydrochl…	172072	23655	40	20170830*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 169 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23185	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23186	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	162696	23358	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	108 169
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	0	0	92 909

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23636	23636	0,00	71,22
23655	23655	0,00	70,26

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chininhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20547-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininhydrochlorid; Chininhydrochlorid Dihydrat; Chinini hydrochloridum; Chininum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininhydrochlorid	`13G10-N07`	21235	30	`20130809`
Fagron	Chininhydrochlorid	`13I30-B02-295630`	21809	60	`AR-15-FG-015410-01`
Caelo	Chininhydrochlorid	`15376201`	22309	60	`20151105`
Caelo	Chininhydrochlorid	`16283302`	23577	40	`1802260`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 059 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chininhydrochlorid	15A20-B03-319027	23573	40
Fagron	Chininhydrochlorid	16K01-B05-340171	23920	40
Caelo	Chininhydrochlorid	180226	24022	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininhydrochlorid	12316604	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316605	1
Gatt-Koller	Chininhydrochlorid	3500/08103810	1
Fagron	Chininhydrochlorid	10N129B	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316611	1
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	1
Caelo	Chininhydrochlorid	13D24-N06	1
Caelo	Chininhydrochlorid	153776201	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283305	1

- 92 899 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 819 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	108 059
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	10	0	92 899

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22309	23577	1,43	16,65
21235	21809	6,21	20,65
23577	23577	0,00	16,80
21809	21809	0,00	17,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chininsulfat Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21057-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininsulfat Dihydrat; Chinini sulfas; Chininsulfat; Chininum sulfuricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chininsulfat Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininsulfat Dih…	`13J23-N03`	21057	40	`1404401`
Fagron	Chininsulfat Dih…	`14B27-B01`	21277	40	`AR-16-FG-009455-01`
Caelo	Chininsulfat Dih…	`13024604`	21429	60	`AR-16-FG-005472-01`
Caelo	Chininsulfat Dih…	`15230005`	22959	40	`20150729`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	170616	23281	40
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	170616	23316	40
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	180630	24032	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat Dihydrat	4928/11132214	1
Gatt-Koller	Chininsulfat Dihydrat	1801042	1
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	15B06B03304359	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat Dihydrat	2503/07143314	1
Gatt-Koller	Chininsulfat Dihydrat	1803149	4
KÖGL	Chininsulfat Dihydrat	1901102	1

- 92 900 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 823 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	9	0	92 900

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22959	21429	4,02	16,64
21277	21277	0,00	16,30
21429	21429	0,00	15,96
21057	21057	0,00	16,64

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinolingelb**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20456-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinolingelb; Chinolingelb E104; Chinophthalonfarbstoff; E104

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chinolingelb* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinolingelb	12042010	20922	40	20120314
Caelo	Chinolingelb	13109108	21305	40	1711481
Caelo	Chinolingelb	17034101	23400	40	1709327
Caelo	Chinolingelb	172277	24812	40	20171020*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731	60
Caelo	Chinolingelb	16050101	23401	40
Caelo	Chinolingelb	172277	23685	30
Caelo	Chinolingelb	190734	24555	40
Caelo	Chinolingelb	190734	24725	40

- 110 778 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 75 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb	11089606	1
Fagron	Chinolingelb	9878	1
Fagron	Chinolingelb	12B08-N08	1
Caelo	Chinolingelb	20301211-6	1
Caelo	Chinolingelb	12042002	3
Fagron	Chinolingelb	11F30-N04	1
Caelo	Chinolingelb	713E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	11089608	1
Fagron	Chinolingelb	11K08-N01	2
Caelo	Chinolingelb	12042007	3
Fagron	Chinolingelb	12E24-N05	1
Fagron	Chinolingelb	12L11-N07	1
Caelo	Chinolingelb	12042010	1
Fagron	Chinolingelb	100427	1
Caelo	Chinolingelb	13109102	2
PHOENIX	Chinolingelb	12042004	1
Caelo	Chinolingelb	14049401	2
sanacorp	Chinolingelb	3214M-03146	1
Caelo	Chinolingelb	11089610	1
Fagron	Chinolingelb	14D18-B02-295783	1
Caelo	Chinolingelb	13109109	1
Caelo	Chinolingelb	14274309	1
Caelo	Chinolingelb	14363202	3
Caelo	Chinolingelb	14274305	1
Caelo	Chinolingelb	14363207	1
Caelo	Chinolingelb	15276802	1
phönix	Chinolingelb	15276803	1
Caelo	Chinolingelb	15276803	2
Caelo	Chinolingelb	15276804	2
Caelo	Chinolingelb	15276801	2
Caelo	Chinolingelb	16050101	5
Caelo	Chinolingelb	16050106	3
Caelo	Chinolingelb	17034102	5
Caelo	Chinolingelb	17034104	6
Caelo	Chinolingelb	118E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	17034101	1
Caelo	Chinolingelb	17227701	5
Caelo	Chinolingelb	17227703	3
Caelo	Chinolingelb	17227702	1
Caelo	Chinolingelb	16050108	1
Caelo	Chinolingelb	17227706	2

- 92 834 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 789 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	179	31	110 778
Typ C	0	45	30	92 834

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	85,2381 % (> 83,8095 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	60,0000 % (> 56,0000 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20922	21305	8,04	80,68
21305	21305	0,00	79,52
23400	23400	0,00	59,29
24812	24812	0,00	88,87

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20573-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat; 8-Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat; 8-Hydroxychinolin-Kaliumsulfat; Chinolini et kalii sulfas; Chinosol®; Kalii oxychinolinum sulfuricum; Kaliumhydroxychinolinsulfat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von 8-Chinolinolsulfat: 8-Chinolinolsulfat Monohydrat ist eine spektral ähnliche Substanz, diese ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinolinolsulfat…	13071104	20983	40	1403095
Caelo	Chinolinolsulfat…	13403501	21430	60	20131218
Caelo	Chinolinolsulfat…	15147704	22606	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat…	15147704	22607	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat…	162218	22626	40	20160808*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221809	23563	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 194 Spektren von 104 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	11
Stumpf	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	43
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281601	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	9106304	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	7051305	1
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	4
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2812U03423	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071101	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	5
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	7
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071106	1
sanacorp	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Mibe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
dermopharm/Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	50
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403506	12
Dermäphärm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403513	1
Dermopharm AG/Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	2
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	1470804	1
Bombastus	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	3
Pharmachen	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Euro OTC	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	3
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147701	3
Bomb/Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Geilenkirchen/Dermopham	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
phönix	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Mibe/Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	4
siehe Protokoll	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147714	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147708	4
Ebert-Jacobi	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	1
GEHE	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221807	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221809	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221811	1

- 92 715 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	40	0	110 909
Typ C	0	130	64	92 700

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	67,0103 % (> 65,4639 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22626	22626	0,00	80,66
22606	22626	2,75	80,52
22607	22626	2,60	80,15
20983	20983	0,00	72,24
21430	22626	11,19	85,55

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chloralhydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20322-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chloralhydrat; Chlorali hydras; Chloralum hydratum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chloralhydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	21231	40	20130626
Caelo	Chloralhydrat	13213311	21309	40	20130712
Caelo	Chloralhydrat	15448318	22963	40	1704462
Caelo	Chloralhydrat	16355802	23094	40	20170112
Fagron	Chloralhydrat	17E05-B05-335580	23572	40	20170623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	154483	23355	40
Caelo	Chloralhydrat	172506	23646	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23678	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23815	40
Caelo	Chloralhydrat	190914	24556	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 306 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 99 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 95 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M05	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N08	6
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	1
Caelo	Chloralhydrat	12017512	1
Fagron	Chloralhydrat	11D13-N07	1
Caelo	Chloralhydrat	12017503	1
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	1
Caelo	Chloralhydrat	12017518	1
Sanacorp	Chloralhydrat	12H06-N08	3
Fagron	Chloralhydrat	12H06N08	3
Phönix Gotha	Chloralhydrat	13F06-N07	2
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080101/1612	1
Caelo	Chloralhydrat	14101307	1
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N070631/786	1
Caelo	Chloralhydrat	13002425	2
Caelo	Chloralhydrat	13d22-n11	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080160/161	1
Caelo	Chloralhydrat	25021401	1
Ichthyol GmBH	Chloralhydrat	13002425	2
Caelo	Chloralhydrat	13213311	1
Caelo	Chloralhydrat	14038301	2
Phönix Gotha	Chloralhydrat	14038302	1
Caelo	Chloralhydrat	14038311	4
Caelo	Chloralhydrat	14038306	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N8	1
Caelo	Chloralhydrat	1403815	1
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	2
Caelo	Chloralhydrat	14218704	3
Caelo	Chloralhydrat	14218701	1
Fagron	Chloralhydrat	13D22-N11	1
Caelo	Chloralhydrat	14218705	3
Fagron	Chloralhydrat	13K05-B13	1
Caelo	Chloralhydrat	14218709	5
Fagron	Chloralhydrat	14218710	1
Caelo	Chloralhydrat	3121403	1
Caelo	Chloralhydrat	17121402	1
Sanacorp	Chloralhydrat	14218705	1
Caelo	Chloralhydrat	14218714	4
Caelo	Chloralhydrat	14218712	1
Caelo	Chloralhydrat	14218710	1
Fagron	Chloralhydrat	14218712	1
Noweda29.04.2015	Chloralhydrat	15083701	2
Caelo	Chloralhydrat	14218719	4
Caelo	Chloralhydrat	14218720	1
Caelo	Chloralhydrat	14218713	1
Caelo	Chloralhydrat	15083703	8
Caelo	Chloralhydrat	15083704	1
Caelo	Chloralhydrat	15083701	1
Caelo	Chloralhydrat	15166503	4
Caelo	Chloralhydrat	15083705	1
Caelo	Chloralhydrat	15166501	2
Caelo	Chloralhydrat	15166505	5
Caelo	Chloralhydrat	15448303	3
Fagron	Chloralhydrat	15166505	1
Caelo	Chloralhydrat	15166502	3
Caelo	Chloralhydrat	15166506	6
Caelo	Chloralhydrat	15163901	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloralhydrat	160609/1	1
Caelo	Chloralhydrat	15166508	5
Caelo	Chloralhydrat	15166507	10
Caelo	Chloralhydrat	15448306	7
Caelo	Chloralhydrat	15166513	2
Caelo	Chloralhydrat	160906C	1
Ebert KKH 10.10.16	Chloralhydrat	15448308	1
Caelo	Chloralhydrat	15448304	2
Caelo	Chloralhydrat	15448312	9
Euro OTC	Chloralhydrat	16122001	1
Caelo	Chloralhydrat	15448307	5
Caelo	Chloralhydrat	16248703	1
GEHE	Chloralhydrat	15448312	1
Caelo	Chloralhydrat	15448313	6
Caelo	Chloralhydrat	15448315	5
Caesar	Chloralhydrat	15166501	1
Caelo	Chloralhydrat	15448314	6
Caelo	Chloralhydrat	15448310	1
Caelo	Chloralhydrat	15448318	7
Caelo	Chloralhydrat	6051703	1
Ichthyol	Chloralhydrat	15448314	1
Caelo	Chloralhydrat	15448322	5
Caelo	Chloralhydrat	15448321	4
Caelo	Chloralhydrat	16355803	1
Caelo	Chloralhydrat	15448320	4
Caelo	Chloralhydrat	16355804	2
Caelo	Chloralhydrat	15448325	2
Caelo	Chloralhydrat	15448324	6
Caelo	Chloralhydrat	15448326	6
Gehe	Chloralhydrat	15448326	1
Caesar/Phoenix	Chloralhydrat	17250601	1
Caelo	Chloralhydrat	17247702	8
Caelo	Chloralhydrat	17314301	3
Caelo	Chloralhydrat	17250601	5
Caelo	Chloralhydrat	17520601	1
Caelo	Chloralhydrat	17247704	5
Cealo/ Alliance	Chloralhydrat	17247702	1
Caelo	Chloralhydrat	17550601	1
Sanacorp	Chloralhydrat	17346301	1
Caelo	Chloralhydrat	17346301	9
Caelo	Chloralhydrat	16355811	1
Caelo	Chloralhydrat	17346302	9
Caelo	Chloralhydrat	17346303	4
L12	Chloralhydrat	17346301	1
Caelo	Chloralhydrat	173463021	1
Caelo	Chloralhydrat	30081807	1
Caelo	Chloralhydrat	17346306	17
Fagron	Chloralhydrat	17346301	1
Caelo	Chloralhydrat	17346307	4
Sanacorp	Chloralhydrat	17346306	1
Caelo	Chloralhydrat	17346311	1
Kehr	Chloralhydrat	17346302	1
Caelo	Chloralhydrat	17314312	1
Caelo	Chloralhydrat	17346309	3
Caelo	Chloralhydrat	17346310	2
Caelo	Chloralhydrat	17314318	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314319	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314317	1
Caelo	Chloralhydrat	17314322	1
Caelo	Chloralhydrat	19091408	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 603 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 730 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	305	1	92 603

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,6732 % (> 98,6928 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21231	22963	6,27	45,61
21309	22963	5,66	45,73
22963	22963	0,00	46,48
23094	22963	4,06	45,68
23572	22963	3,36	46,12

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chloramphenicol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20097-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chloramphenicol; Chloramphenicolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chloramphenicol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloramphenicol	`11F20-N05`	20777	120	`1412249`
Caelo	Chloramphenicol	`11370716`	20787	40	`20120202`
Caelo	Chloramphenicol	`12248507`	20807	40	`20120831`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20813	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20815	80	20130408
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	20822	40	20130125
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701	60	1509287
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752	60	20140903
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910	60	20140513
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988	60	20150115
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367	45	20160309*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 685 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 107 564 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Chloramphenicol*.
- 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	Chloramphenicol	15358906	22961	40
Fagron	Chloramphenicol	16I12-B07-327124	22962	40
Caelo	Chloramphenicol	162786	23353	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	23392	40
Caelo	Chloramphenicol	180178	24049	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028	24625	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1138 Spektren von 404 *Apo-Ident*-Kunden aus 225 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 210 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloramphenicol	11/14-N03	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-01	2
Caelo	Chloramphenicol	10341717	1
Gehe	Chloramphenicol	1107002-02	1
Caelo	Chloramphenicol	11370702	3
Euro OTC	Chloramphenicol	110700202	1
Phönix	Chloramphenicol	10341716	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-02	1
Fagron	Chloramphenicol	12B13-N06	6
Caelo	Chloramphenicol	12072606	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-01	6
Caelo	Chloramphenicol	11370705	3
Caelo	Chloramphenicol	11370703	2
Euro OTC	Chloramphenicol		4
Caelo	Chloramphenicol	10341703	1
Anzag ek:2.98EUR 25.08.12	Chloramphenicol	11370711	1
Caelo	Chloramphenicol	11370711	10
Euro OTC	Chloramphenicol	1509211259	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	11370711	1
Caelo	Chloramphenicol	11370706	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1012013-01	2
Sanacorp	Chloramphenicol	11370711	1
Caelo	Chloramphenicol	1137070	1
Caelo	Chloramphenicol	11370707	2
Fagron	Chloramphenicol	11J14-N03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-12	1
Caelo	Chloramphenicol	12G02-N01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-02	10
Euro OTC	Chloramphenicol	2121211203012-0	1
Fagron	Chloramphenicol	12G02-N01	9
Fragon	Chloramphenicol	12G02-N01	1
Euro OCT	Chloramphenicol	1203012-02	1
Noweda	Chloramphenicol	11370712	1
Caelo	Chloramphenicol	4712Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	11370713	3
Caelo	Chloramphenicol	11370712	4
Caelo	Chloramphenicol	10341711	2
Fagron	Chloramphenicol	12L11-N06	9
Caelo	Chloramphenicol	10341707	1
Caelo	Chloramphenicol	12g02n01	1
Gehe	Chloramphenicol	1203012-01	1
Caelo	Chloramphenicol	12248501	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	3125204	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-01	5
Caelo	Chloramphenicol	11370717	2
Caelo	Chloramphenicol	11370714	2
vdl	Chloramphenicol	12248501	1
Anzag 03.04.13 ek: 3,18EUR	Chloramphenicol	12248501	1
Caelo	Chloramphenicol	11370715	1
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1137714	1
Noweda	Chloramphenicol	1137014	1
Caelo	Chloramphenicol	11370716	4
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	11
Caelo	Chloramphenicol	12248506	8
Gehe	Chloramphenicol	1209019-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	120901902	2
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	6
Alliance Health	Chloramphenicol	1209019-02	1
Caelo	Chloramphenicol	12248507	9
Phönix	Chloramphenicol	13A11-N02	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1209010-02	3
Caelo	Chloramphenicol	12248505	2
Fagron	Chloramphenicol	13A11N02	1
Fagron	Chloramphenicol	12F01-N23	1
Caelo	Chloramphenicol	DY00911233	1
Northeast Gen	Chloramphenicol	DY122127	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-01	12
Caelo	Chloramphenicol	12248509	12
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-02	1
Caelo	Chloramphenicol	310311	1
AHD	Chloramphenicol	12248507	1
Caelo	Chloramphenicol	1302024-01	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD23	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-02	6
Caelo	Chloramphenicol	1302024-02	2
Fagron	Chloramphenicol	DY00911233	3
Fagron	Chloramphenicol	12A11-N02	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	4
Noweda	Chloramphenicol	12248509	1
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02	1
AHD	Chloramphenicol	12248509	1
Caelo	Chloramphenicol	1137004	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	123012-01	1
Caelo	Chloramphenicol	13080902	1
Anzag	Chloramphenicol	1302024-01	1
Caelo	Chloramphenicol	12248524	7
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02	8
Caelo	Chloramphenicol	12248520	7
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-01	9
Euro OTC	Chloramphenicol	314Q1259	1
Caelo	Chloramphenicol	20102012J1	1
Caelo	Chloramphenicol	28011401	1
Phönix	Chloramphenicol	10341710	1
Sanacorp	Chloramphenicol	120901902	1
Sanacorp	Chloramphenicol	12248501	1
Caelo	Chloramphenicol	11031402	1
Fagron	Chloramphenicol	1202500003	1
Caelo	Chloramphenicol	12248525	6
VDL	Chloramphenicol	1308017-01	1
Caelo	Chloramphenicol	13080903	8
Caelo	Chloramphenicol	1203012-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	1308017-01	1
PHOENIX 25.04.2014	Chloramphenicol	1308017-02	2
Caelo	Chloramphenicol	13080904	5
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD24	1
Gutenberg-Apotheke	Chloramphenicol	13A31-B02-286710	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-02	8
Phoenix	Chloramphenicol	13080903	1
Caelo	Chloramphenicol	13080303	1
AHD	Chloramphenicol	13080904	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	2
Gatt-Koller / Phoenix	Chloramphenicol	5615/12115211	1
Euro OTC	Chloramphenicol	130801701	1
Caelo	Chloramphenicol	1308017-01	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02286708	1
Anzag	Chloramphenicol	1308017-02	1
Nanjing Baijingyu Pharm...	Chloramphenicol	13080908	2
Euro/ Sanacorp	Chloramphenicol	1308017-02	1
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	1
Caelo	Chloramphenicol	13080907	13
Phönix Gotha	Chloramphenicol	13080907	1
Caelo	Chloramphenicol	DY130525	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY130525	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290300	3
Bombastus	Chloramphenicol	1308017-01	1
Caelo	Chloramphenicol	13080915	1
ANZAG	Chloramphenicol	1308017-02	1
Caelo	Chloramphenicol	140704301	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	19
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290263	1
Caelo	Chloramphenicol	13080923	11
Fagron	Chloramphenicol	2111I-01259	1
Phönix	Chloramphenicol	13A1-802	3
Caelo	Chloramphenicol	13080917	4
Caelo	Chloramphenicol	13080918	2
noweda	Chloramphenicol	13080908	1
Gehe	Chloramphenicol	1308017-02	1
Phönix	Chloramphenicol	13080921	1
Euro OTC	Chloramphenicol	140704301	4
Caelo	Chloramphenicol	13080921	2
Caelo	Chloramphenicol	4412Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	13080924	15
VDL	Chloramphenicol	140743-01	1
Sanacorp	Chloramphenicol	140704301	1
Caelo	Chloramphenicol	13080908	3
Fagron	Chloramphenicol	DY00912129	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02	4
Euro OTC	Chloramphenicol	T02-55/1407043-01	1
Caelo	Chloramphenicol	93323801	1
Northeast General	Chloramphenicol	1407043-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043	1
Alliance 15.04.2015 Ek ...	Chloramphenicol	1407043-01	1
Caelo	Chloramphenicol	14346901	2
Caelo	Chloramphenicol	14346906	3
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Caelo	Chloramphenicol	14346904	4
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-01	28
Caelo	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Caelo	Chloramphenicol	13080925	11
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-306146	5
Fagron	Chloramphenicol	14e01-b02-296624	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chloramphenicol	150203601	5
Euro OTG	Chloramphenicol	1502036-01	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01B02296624	2
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296624	3
Caelo	Chloramphenicol	14346907	8
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296625	1
EuRho / 20	Chloramphenicol	1502036-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Chloramphenicol	1502036-01	1
AHDE 20.08.15	Chloramphenicol	DY00912128	1
Fagron	Chloramphenicol	1502036-01	1
Fagron	Chloramphenicol		2
Caelo	Chloramphenicol	1502036-01	2
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	5
EurPS	Chloramphenicol	1502036-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00912128	2
Euro/Gehe27.10.15	Chloramphenicol	1502036-01	1
Caelo	Chloramphenicol	14346903	1
Caelo	Chloramphenicol	1407043-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-02	13
Sanacorp	Chloramphenicol	1502036-01	1
Caelo	Chloramphenicol	14346908	8
Noweda	Chloramphenicol	14346901	2
Caelo	Chloramphenicol	14346912	3
Noweda	Chloramphenicol	14346910	1
Caelo	Chloramphenicol	14346910	12
AHD	Chloramphenicol	14346912	1
Caelo	Chloramphenicol	1434608	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203602	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036022016030911	1
Caelo	Chloramphenicol	1436908	1
Caelo	Chloramphenicol	14346913	8
Northeast General/Noweda	Chloramphenicol	1502036-02	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01B02296624	1
Caelo	Chloramphenicol	14346911	20
Caelo	Chloramphenicol	1502036-02	1
Caelo	Chloramphenicol	14346917	7
EuRho	Chloramphenicol	216A-01259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-03	17
Caelo	Chloramphenicol	14356910	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-1	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-2	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203603	1
Caelo	Chloramphenicol	14246917	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-01	34
Caelo	Chloramphenicol	14346918	17
Caelo	Chloramphenicol	3081602	1
Caelo	Chloramphenicol	1502036-03	2
Caelo	Chloramphenicol	1602002-01	4
Caolo- Noweda	Chloramphenicol	14346908	1
Fagron	Chloramphenicol	15G14-B04-322516	4
Caelo	Chloramphenicol	14346922	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036	1
Caelo	Chloramphenicol	14346914	3
Anzag	Chloramphenicol	14346924	2
Caelo	Chloramphenicol	150528C	1
Caelo	Chloramphenicol	15358907	2
Caelo	Chloramphenicol	14346924	5
Caelo	Chloramphenicol	150203603	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-02	21
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	2181116	1
Caelo	Chloramphenicol	15358905	18
Euro/Phönix	Chloramphenicol	1502036-03	1
Caelo	Chloramphenicol	15358903	3
Phoe	Chloramphenicol	15358905	1
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07	1
Caelo	Chloramphenicol	1602002-02	2
Fagron	Chloramphenicol	16l12-B07-326036	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-01	2
anzag	Chloramphenicol	15358907	1
Caelo	Chloramphenicol	15358909	5
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-03	23
Northeast General / Gehe	Chloramphenicol	1602002-02	1
Caelo	Chloramphenicol	15358906	9
Fischer/ Noweda	Chloramphenicol	1502036-03	1
Caelo	Chloramphenicol	15358908	10
Caelo	Chloramphenicol		1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00914151	1
Phönix	Chloramphenicol	16i12-b07-327124	1
Caelo	Chloramphenicol	160200201	1
Euro OTC	Chloramphenicol	15358906	1
Caelo	Chloramphenicol	15358912	6
Euro OTC	Chloramphenicol	16020002-03	1
Euro/Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
Caelo	Chloramphenicol	16358909	1
Caelo	Chloramphenicol	1535896	1
Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
Gehe	Chloramphenicol	15358906	1
Gehe	Chloramphenicol	15358909	1
Caelo	Chloramphenicol	15358913	20
Finteler Apotheke	Chloramphenicol	15358913	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-02	1
Cealo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Caelo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Northeast General	Chloramphenicol	DY00914151	1
phönix	Chloramphenicol	15358912	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	160200203	2
Sanacorp	Chloramphenicol	15358913	1
GEHE	Chloramphenicol	160200202	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-01	50
Caelo	Chloramphenicol	16/12-Bo7-329313	1
Caelo	Chloramphenicol	1704021-01	7
Bombastus	Chloramphenicol	1602002-03	1
Caelo	Chloramphenicol	16278601	1
Caelo	Chloramphenicol	153589	1
Caelo	Chloramphenicol	15358914	14
Caelo	Chloramphenicol	16278608	8
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07-332100	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170402101	1
GEHE	Chloramphenicol	16278608	1
Caelo	Chloramphenicol	16278602	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-04	1
Euro OTC	Chloramphenicol	15358914	1
GEHE	Chloramphenicol	15358914	1
Caelo	Chloramphenicol	1627898	1
Kehr	Chloramphenicol	1704021-01	1
Fagron	Chloramphenicol	16I12-B07-326037	1
EuRho/Sanacorp	Chloramphenicol	1704021-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	16278606	6
Caelo	Chloramphenicol	17A23-B08-337138	1
Gehe - Hedinger	Chloramphenicol	1704021-01	1
Caelo	Chloramphenicol	16278609	11
Caelo	Chloramphenicol	16278610	1
Fagron	Chloramphenicol	17A23B08337138	1
EuRho	Chloramphenicol	1704021-01	2
Mehta API	Chloramphenicol	181113082	1
Northeast General	Chloramphenicol	1704021-01	2
Noweda	Chloramphenicol	1704021-01	2
Phoenix	Chloramphenicol	16278609	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-015505	1
Caelo	Chloramphenicol	130809	1
Bombastus	Chloramphenicol	1704021-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-02	22
Caelo	Chloramphenicol	16278009	1
Caelo	Chloramphenicol	16278612	11
Caelo	Chloramphenicol	16278609/180420CA	1
Fagron	Chloramphenicol	17A23-B-08-336728	1
Gehe	Chloramphenicol	1704021-02	1
Caelo	Chloramphenicol	1704021-02	2
Caelo	Chloramphenicol	16258612	1
Caelo	Chloramphenicol	17343802	4
Sanacorp/EuRho	Chloramphenicol	1704021-02	1
Sanacorp	Chloramphenicol	16278612	1
Caelo	Chloramphenicol	1627862	1
Caelo	Chloramphenicol	16278611	1
Caelo	Chloramphenicol	17343803	12
EuRho/Noweda	Chloramphenicol	1704021-02	1
Caelo	Chloramphenicol	18017802	2
Euro OTC	Chloramphenicol	130801702	1
Caelo	Chloramphenicol	1704021-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-03	14
Fagron	Chloramphenicol	17A23-B08-336728	1
Sanacorp	Chloramphenicol	17343803	1
Caelo	Chloramphenicol	18017806	10
AHD	Chloramphenicol	18017807	1
phoenix-06.11.18	Chloramphenicol	17343803	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170402103	1
Caelo	Chloramphenicol	18017804	2
Eurho	Chloramphenicol	1704087-03	1
Caelo	Chloramphenicol	18017807	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-04	13
Caelo	Chloramphenicol	18017809	9
Sanacorp	Chloramphenicol	18017806	1
Eurho Phönix	Chloramphenicol	1704021-02	1
Caelo	Chloramphenicol	181017809	1
Fiebig	Chloramphenicol	18017810	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017809	1
Caelo	Chloramphenicol	18017811	4
Caelo	Chloramphenicol	18017810	2
Caelo	Chloramphenicol	8017811	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-01	7
EuRho	Chloramphenicol	1704021-04	1
Caelo	Chloramphenicol	1903028-01	1
Caelo	Chloramphenicol	18017814	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-02	2

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 91 771 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 606 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	685	0	107 564
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	1132	6	91 771

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,1241 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,4728 % (> 99,2091 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20787	20777	4,67	43,53
20807	20777	2,55	44,02
21988	21701	3,32	43,39
20777	20777	0,00	43,43
20813	20777	1,76	41,80
20815	20777	1,86	41,08
20822	20777	1,88	41,99
21701	21701	0,00	41,54

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21752	22367	9,32	43,03
21910	22367	2,40	44,78
22367	22367	0,00	45,29

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlorhexidindiacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20989-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetas; Chlorhexidinum aceticum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac…	`12142726`	20989	40	`1402685`
Caelo	Chlorhexidindiac…	`12142727`	21041	40	`20120711`
Fagron	Chlorhexidindiac…	`14I08-B02-306223`	22280	60	`20140922`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	22456	60	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438914	22900	40	1704392
Fagron	Chlorhexidindiac…	15J02-B08-322916	22946	40	20151104
Fagron	Chlorhexidindiac…	15J02-B08-322916	22947	40	20151104
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438914	22951	40	20160309
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438913	23041	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	23042	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	23043	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438909	23044	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	23048	40	20160309*
Fagron	Chlorhexidindiac…	14I08-B02-306223	22280SI	40	20140922

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 107 649 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Chlorhexidindiacetat*.
- 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	Chlorhexidindiacetat	152610	23045	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	171858	23640	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	22947SI	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	22951SI	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 460 Spektren von 264 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 93 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154429	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204405	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	11204408	1
Ceasar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	80104278	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204401	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	123456	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204406	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204408	2
Anzag	Chlorhexidindiacetat	12177505	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	12E14-N11	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154421	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	91139389	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113904	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154407	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	1-8991-1-01-01	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177505	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177502	1
phönix	Chlorhexidindiacetat		1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177510	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113903	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154424	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142702	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142705	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204407	1
Caesar&loretz,Anzag	Chlorhexidindiacetat	12142704	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	10154430	1
Alliance Healthcare	Chlorhexidindiacetat	12177510	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142709	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	Retest09113916	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142720	10
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704ok	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	9113916	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142715	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142725	6
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142726	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1242720	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142726	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154417	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	31032014B	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	A-130037	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142727	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287926	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142734	13
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177001	4
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat		1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Cealo	Chlorhexidindiacetat	13177002	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177002	10
GEHE	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177009	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177007	19
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	13177002	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	23012015D	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177008	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177021	14
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1072015C	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13177008	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1317021	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177022	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	7/AKD6	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177024	5
keine Angabe	Chlorhexidindiacetat	11204402	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261005	6
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	15261004	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261004	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261007	14
Medichem S.A. ES/Noweda	Chlorhexidindiacetat	13177007	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261003	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261009	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261012	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261011	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438903	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261014	22
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177503	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	160912CH	1
AHL	Chlorhexidindiacetat	15438903	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154430	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15261009	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438909	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438902	7
Gehe	Chlorhexidindiacetat	15438909	1
Wepa/Wepa	Chlorhexidindiacetat	15438902	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438911	12
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438917	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1543909	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	6
caesar	Chlorhexidindiacetat	15261014	1
Cordes/Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438914	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
phönix	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185803	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185807	11
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185804	18
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	1785805	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185808	8
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185805	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185805	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185802	3
Jenne	Chlorhexidindiacetat	17185808	1
Bomastus / Alliance Hea…	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185808	1
cealo	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	1785803	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	180130CA/17185804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185811	11
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17188504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185812	9
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
AHD	Chlorhexidindiacetat	17185812	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185810	11
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	17185810	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325801	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325803	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	2195172	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325809	9
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15438901	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1735809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19121804	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	17325809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	2195195	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17326809	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	17325809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325808	4
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	17325808	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	18072403	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	18072404	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	18072404	1

- 92 449 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 731 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	107 649
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	438	22	92 449

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	95,2174 % (> 94,5652 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22900	22900	0,00	36,38
22951	22900	2,97	36,05
22456	22456	0,00	30,76
23048	23048	0,00	30,99
23042	23042	0,00	30,88
23043	23043	0,00	31,08
20989	20989	0,00	30,35
21041	20989	8,31	30,31
22280	20989	3,08	31,14
22946	23044	3,11	30,91
22947	22456	2,47	30,75
23041	23041	0,00	30,84
23044	23044	0,00	30,85

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlorocresol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20185-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorocresol; Chlorocresolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chlorocresol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512	60	20130828
Caelo	Chlorocresol	13275106	21513	60	20130828
Caelo	Chlorocresol	163378	23357	40	20170124*
Caelo	Chlorocresol	182523	24406	40	20180919*
Caelo	Chlorocresol	190837	24717	40	20190508*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Chlorocresol	1211107	21306	40
Caelo	Chlorocresol	15114107	23411	40
Caelo	Chlorocresol	181360	24050	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	10145239	3
Caelo	Chlorocresol	7061304	1
Noweda	Chlorocresol	12111017	1
Caelo	Chlorocresol	12111017	2
Caelo	Chlorocresol	12111013	2
Caesar & Loretz GmbH	Chlorocresol	12111017	1
Caelo	Chlorocresol	13275117	1
Caelo	Chlorocresol	2041513	1
Caelo	Chlorocresol	23415422	1
Caelo	Chlorocresol	4613M-01260	1
Caelo	Chlorocresol	15114107	1
Caelo	Chlorocresol	18027101	2
Caelo	Chlorocresol	20101808	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	18	0	92 891

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24717	24717	0,00	16,66
23357	23357	0,00	18,72
21513	24406	9,41	23,05
21512	24406	5,92	29,87
24406	24406	0,00	23,47

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlortetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20845-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlortetracyclinhydrochlorid; Aureomycin®; Chlortetracyclini hydrochloridum; Chlortetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlortetracyclin…	`12K30-N07`	20845	40	`1405318`
Fagron	Chlortetracyclin…	`12K30-N07`	21222	40	`20121210`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Chlortetracyclin…	1108051-02	21241	40	20111013
Fagron	Chlortetracyclin…	14J08-B07-307742	21877	60	20141029
Euro OTC	Chlortetracyclin…	1604015	22541	40	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid-* . Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid-* .

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	22975	40
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-329778	23571	30
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	24092	40

- 110 878 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 195 Spektren von 120 *Apo-Ident*-Kunden aus 57 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclin-hydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 54 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	6
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	12c16-n01	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	2901009V-03	1
Anzag: 07.09.12 ek:4.01	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Krieger	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-No1	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28-N09	4
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	9
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28N09	1
EUro/AHD	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
Alliance Healthcare	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	7
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12k30-N07	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	5113I01155	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	27121306	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13/11-N07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13111-N07	1
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC11051038	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13K26-N06	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	4612Q-01155	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300249	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300250	7
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	9
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Fiebig	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	15
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	4
Nachprüfung 2574	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307100	6
Sanacop	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08B07307100	3
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-03	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303350	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	4
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	142008-03	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid		1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	24
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	4
ALH	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-320304	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-320304	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008/03	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	10I29-N04	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09-326865	1
EuRo/Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401501	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-326865	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1
Anzag	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	4
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-331443	1
GEHE	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-336332	3
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09-336332	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401502	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-342410	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-347439	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-351565	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-352970	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-348359	1
Phönix/apo ident	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1

- 92 714 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 772 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	110	0	110 878
Typ C	0	192	3	92 714

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,4615 % (> 96,9231 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20845	20845	0,00	35,61
21222	20845	2,88	36,46
21241	20845	5,59	35,32
21877	22541	6,34	36,28
22541	22541	0,00	34,17

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cholesterol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20446-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholesterol; Cholesterin; Cholesterinum; Cholesterolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Cholesterol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	21219	40	20131223
Caelo	Cholesterol	160444	22461	60	20160222*
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	22971	40	20151103
Caelo	Cholesterol	16044415	23760	40	1804387
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	23937	40	20170620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Cholesterol	13148703	21310	40
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	23522	40
Caelo	Cholesterol	190549	24712	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 102 Spektren von 59 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 56 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cholesterol	10B15-N07	1
Fagron	Cholesterol	10H24-N06	1
Caelo	Cholesterol	11242103	1
Caelo	Cholesterol	12155605	1
Fagron	Cholesterol	2013U-01270	1
Caelo	Cholesterol	13056903	1
Fagron	Cholesterol	13C25-N12	2
Fagron	Cholesterol	12I13-N02	2
Fagron	Cholesterol	8J28-N10	1
Fagron	Cholesterol	13G10-N11	3
Fagron	Cholesterol	12D02-N10	1
Caelo	Cholesterol	12248403	1
Caelo	Cholesterol	14027201	1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40-289016	2
Fagron	Cholesterol	11A17-N07	1
Caelo	Cholesterol	13148704	1
Caelo	Cholesterol	14122501	2
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	1
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293548	2
Fagron	Cholesterol	14B27-B05	2
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293550	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300830	2
Caelo	Cholesterol	14208602	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300831	1
Caelo	Cholesterol	15028303	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02	1
Fagron	Cholesterol	15B09-B02	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312378	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05	2
Caelo	Cholesterol	15301803	3
Fagron	Cholesterol	15B09-B02-308259	3
Caelo	Cholesterol	15G31-B05-312376	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312377	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-314182	2
Fagron	Cholesterol		1
Caelo	Cholesterol	15B09-B02-308259	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-316721	2
Fagron	Cholesterol	15B09	1
Caelo	Cholesterol	15358801	5
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-320483	4
Caelo	Cholesterol	15407102	2
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	3
Caelo	Cholesterol	15407101	2
Caelo	Cholesterol	15J23-B03	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-328249	2
Noweda	Cholesterol	15J23-B03-320483	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-322902	1
Ebert-Jacobi	Cholesterol	16044408	1
Fagron	Cholesterol	15J23B03320483	1
Caelo	Cholesterol	16G05-B03	1
Caelo	Cholesterol	16044408	2
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	2
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	1
Fargon/AllianceH.	Cholesterol	16G05-B03-328689	1
Ensbona /Alliance Healt...	Cholesterol	17E17-B05-339074	3
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-343922	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05316721	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cholesterol	27212	1
Caelo	Cholesterol	16044415	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-334366	1
Caelo	Cholesterol	17K16-B11-345814	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-348761	1
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-337588	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-350557	1
Fagron	Cholesterol	27212	1
AHD	Cholesterol	17K16-B11-352718	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-352718	2

- 92 807 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 768 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	99	3	92 807

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,0588 % (> 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*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21219	23760	3,17	25,51
22461	22461	0,00	25,27
22971	23760	10,50	26,59
23760	23760	0,00	25,00
23937	23760	13,49	25,65

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cholinchlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22639-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinchlorid; Cholinii chloridum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Cholinchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cholinchlorid	162092	22639	40	20160801*
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22663	40	20141002
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22734	40	20141002
Caelo	Cholinchlorid	16209209	23582	40	20160801

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cholinchlorid	172053	23618	40
Caelo	Cholinchlorid	181082	24264	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	0	0	92 909

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22734	22639	9,79	89,07
23582	22639	6,07	89,26
22639	22639	0,00	88,96
22663	22639	9,58	89,09

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cholinhydrogentartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20719-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinii hyrogenotartras; Cholinium bitartaricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1603044	22549	40	20160429*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1607020	22689	40	20160808*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1603044-01	23010	40	20160429

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1603044-01	23101	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1702005	23130	40	20170307*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1901053	24484	40	20190228*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	L1208016-01	20719	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	L1208016-02	21242	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023	23610	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022	23903	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1802008	23958	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1309023-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1607020-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022-01	1

- 92 902 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	7	0	92 902

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

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

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

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22549	22549	0,00	63,57
22689	22689	0,00	63,58
23010	22549	1,96	63,80
23101	22549	1,95	63,96
23130	23130	0,00	56,86
24484	24484	0,00	64,54

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ciclopirox-Olamin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20601-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Aminoaethanolum Ciclopiroxi; Ciclopirox olaminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ciclopirox-Olamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclopirox-Olamin	`13A16-N04`	`21218`	40	`20130117`
Caelo	Ciclopirox-Olamin	`13343209`	`21298`	40	`AR-15-FG-016214-01`
Caelo	Ciclopirox-Olamin	`14147406`	`21655`	60	`AR-15-FG-014857-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964	60	1608170
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991	60	20150227
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969	40	20160907
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011	40	20151201
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108	40	20160907
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI	60	AR-15-FG-014857-01
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI	60	1608170
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011SI	40	20151201

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 649 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.

- 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	Ciclopirox-Olamin	12040906	20648	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594	60
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102	24280	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594SI	60
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969SI	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108SI	40

- 110 708 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 116 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 51 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	10L09-N03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12G12-N09	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12040911	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040911	3
Phönix	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11h03-n02	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343208	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	3
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M05	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147405	1
Cealo	Ciclopirox-Olamin	14147403	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343203	1
Gehe	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378805	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378806	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378810	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378802	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364402	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302339	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364405	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364404	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364407	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364412	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364409	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343201	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15304407	1
Phoenix	Ciclopirox-Olamin	15364412	1
Sanacorp	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364416	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118806	9
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	17118806	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	1718806	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	A160013	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118801	2
GEHE	Ciclopirox-Olamin	15364405	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118802	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118808	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118807	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-337355	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118811	2
Caesar & Lorenz GmbH	Ciclopirox-Olamin	171188007	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307402	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	173074055727	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307405	2
Pharmachem	Ciclopirox-Olamin	17118808	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307408	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210202	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210201	2
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	17307410	1

- 92 793 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 775 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	107 649
Typ B	0	271	9	110 708
Typ C	0	112	4	92 793

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,7857 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,5517 % (> 93,9655 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23011	21298	3,54	77,19
21655	21655	0,00	80,06
21218	21964	5,03	78,65
21964	21964	0,00	72,18
22969	21964	5,48	78,19
23108	21964	4,81	78,62
21298	21298	0,00	77,34
21991	21298	3,72	76,35

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ciclosporin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20941-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciclosporin; Ciclosporinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ciclosporin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclosporin	`13D26-N07`	`20941`	40	`1402057`
Caelo	Ciclosporin	`13148604`	`21474`	60	`1412541`
Caelo	Ciclosporin	`13148604`	`21475`	60	`20130613`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671	42	1508429
Caelo	Ciclosporin	173327	24401	35	20180111*
Fagron	Ciclosporin	18G30_B04-354759	24441	40	20181115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 277 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 972 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 163 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ciclosporin	12317707	21082	30
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671†	18
Caelo	Ciclosporin	15278907	22966	40
Fagron	Ciclosporin	16C09-B02-325955	23521	30
Caelo	Ciclosporin	171583	23669	40
Caelo	Ciclosporin	173327	24401†	5

- 110 825 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

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

- 138 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciclosporin	12E31-N02	7
Caelo	Ciclosporin	12165603	2
Caelo	Ciclosporin	12165602	3
Fagron	Ciclosporin	11K17-N13	1
Caelo	Ciclosporin	19011301	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-n04	1
Caelo	Ciclosporin	13031303	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-N04	4
Caelo	Ciclosporin	13A28-N04	4
Caelo	Ciclosporin	12317702	2
Fagron	Ciclosporin	25051302	1
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	7
Fagron	Ciclosporin	13B19-N02	3
Fagron	Ciclosporin	1103531	1
Caelo	Ciclosporin	12317707	4
Caelo	Ciclosporin	13D26-N07	4
Caelo	Ciclosporin	13148606	6
Phönix	Ciclosporin	13D26-N07	1
Fagron	Ciclosporin	13B19N02	2
Fargon	Ciclosporin	13D26-No7	1
Caelo	Ciclosporin	12317703	1
VDL	Ciclosporin	13D26-N07	1
Fagron	Ciclosporin	10J18-N06	1
Fagron	Ciclosporin	13H19N09	1
Caelo	Ciclosporin	13346808	1
Fagron	Ciclosporin	13H19-N09	4
Caelo	Ciclosporin	14A15-No1	1
Caelo	Ciclosporin	13346803	3
Concord Biotech Ltd./ N...	Ciclosporin	14G22-B02-296891	1
Caelo	Ciclosporin	14199104	3
Fagron	Ciclosporin	14G22-B02-296891	5
Fagron	Ciclosporin	14A15-N01	3
Fagron	Ciclosporin	14/18-B02-300180	1
Caelo	Ciclosporin	13148604	2
Fagron	Ciclosporin	13414038	1
Caelo	Ciclosporin	15049703	3
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05	2
Fagron	Ciclosporin	14718-b02-300180	1
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-307217	1
Caelo	Ciclosporin	15278901	3
Fagron	Ciclosporin	14a15-n01	1
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-316270	2
Fagron	Ciclosporin	15F29B14316270	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-308853	5
Caelo	Ciclosporin	29689114C22B02	1
Caelo	Ciclosporin	15278903	2
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14-316270	1
Caelo	Ciclosporin	15278902	2
Caelo	Ciclosporin	15278904	3
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-325654	1
Caelo	Ciclosporin	15278910	1
Caelo	Ciclosporin	15278913	1
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14	1
Caelo	Ciclosporin	17158303	3
Caelo	Ciclosporin	17158306	1
Phoenix	Ciclosporin	17158303	1
Caelo	Ciclosporin	17158309	1
Caelo	Ciclosporin	18136101	1
Caelo	Ciclosporin	17332703	1
Caelo	Ciclosporin	17332702	3
Fagron	Ciclosporin	18136104	1
Caelo	Ciclosporin	18136104	2
Fagron	Ciclosporin	18A18-B07-344620	1
Fagron	Ciclosporin	13417083	1
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-354759	1
Caelo	Ciclosporin	18136108	2
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	18136104	1
Caelo	Ciclosporin	19055804	1

- 92 771 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 769 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	277	0	107 972
Typ B	0	138	25	110 825
Typ C	0	106	32	92 771

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8339 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	84,6626 % (> 82,8221 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	76,8116 % (> 74,6377 %)

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21474	21474	0,00	22,35
21475	21474	0,76	22,06
24401	24401	0,00	26,06
24441	21474	5,54	23,66
20941	20941	0,00	24,16
21671	21671	0,00	23,37

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ciprofloxacinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20945-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciprofloxacinhydrochlorid; Ciprofloxacini hydrochloridum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	`12B08-N03`	20945	40	`1401421`
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	`14B25-B02`	21254	40	`20140324`
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	`18F27-B01-353346`	24581	40	`20180814`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	`15D07-B01-312864`	`22755`	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	`15D07-B01-312864`	`23568`	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	`16B17-B05-341882`	`23938`	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	`17K09-B02-345976`	`23991`	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291-783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291783	2
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14/15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1
Caelo	Ciprofloxacinhydrochlorid	16B17-B05-324218	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14l15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	1

- 92 900 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 821 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	9	0	92 900

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20945	20945	0,00	56,04
21254	20945	9,04	57,00
24581	20945	13,71	56,98

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Citronensäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20019-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure; Acidum citricum; Wasserfreie Citronensäure; Wasserfreie Zitronensäure

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure	11380204	20682	40	20120127
Caelo	Citronensäure	12043112	20683	40	20120229
Fagron	Citronensäure	12F18-N03	20706	40	20120628

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	20913	40	20130827
Caelo	Citronensäure	13396502	21455	60	20140110
Caelo	Citronensäure	13243213	21487	40	20130821
Caelo	Citronensäure	160386	22463	60	20160315*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 107 929 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 540 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure	160387	22478	60
Caelo	Citronensäure	162086	22620	40
Caelo	Citronensäure	162154	22622	40
Caelo	Citronensäure	171627	23303	40
Caelo	Citronensäure	171626	23421	40
Caelo	Citronensäure	171626	23648	40
Caelo	Citronensäure	171627	23677	40
Caelo	Citronensäure	180976	24034	40
Caelo	Citronensäure	181292	24232	40
Caelo	Citronensäure	183121	24366	40
Caelo	Citronensäure	183071	24367	40
Caelo	Citronensäure	192036	24740	40
Caelo	Citronensäure	192073	24744	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 448 Spektren aus insgesamt 2250 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1832 Spektren von 501 *Apo-Ident*-Kunden aus 432 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 420 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	16038606	17
Anzag	Citronensäure	10049713	1
Gehe	Citronensäure	11C24-N03	2
Anzag	Citronensäure	10049712	1
Euro OTC	Citronensäure	1011047-03	2
Caelo	Citronensäure	12043105	2
Fagron	Citronensäure	11C24-N03	6
Fagron	Citronensäure	10G21-N05	2
Caelo	Citronensäure	12043118	3
Fagron	Citronensäure	11C24-N02	3
Caelo	Citronensäure	11159824	1
Caelo	Citronensäure	9158408	1
Eu Rho	Citronensäure	L1202001-01	1
Gehe	Citronensäure	11C24-N02	1
Gehe	Citronensäure	12043111	1
Caelo	Citronensäure	12043110	4
Caelo	Citronensäure	11159801	2
Caelo	Citronensäure	12043113	3
Fagron	Citronensäure	20071203	1
Fagron	Citronensäure	11K07-N01	7
Caelo	Citronensäure	11178303	5
Caelo	Citronensäure	11K07-N01	1
Caelo	Citronensäure	11K11-N02	1
Caelo	Citronensäure	11189817	1
Caelo	Citronensäure	11380204	5
Caelo	Citronensäure	12043123	6
Euro OTC	Citronensäure	L1202001-01	5
Noweda	Citronensäure	12043110	1
Fagron	Citronensäure	700309-0003	2
Fagron	Citronensäure	700309-001	1
Fagron	Citronensäure	11K07N01	1
Fagron	Citronensäure	1151608	2
Fagron	Citronensäure	12B01-N01	25
Gehe	Citronensäure	11K07-N01	2
Caelo	Citronensäure	12156812	4
Caelo	Citronensäure	9199105	1
Caelo	Citronensäure	12156801	2
Caelo	Citronensäure	10049716	1
Caelo	Citronensäure	12043120	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	12156804	3
Fagron	Citronensäure	4810E-01024	1
Sanacorp	Citronensäure	12156811	1
Caelo	Citronensäure	1380208	1
Finze	Citronensäure	12156812	2
Caelo	Citronensäure	20151112-1	1
Caelo	Citronensäure	20060912-3	1
Caelo	Citronensäure	121568704	1
Fagron	Citronensäure	12B01-NO1	1
Caelo	Citronensäure	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure	11066806	1
Caelo	Citronensäure	12156803	8
Caelo	Citronensäure	12043124	3
Fagron	Citronensäure	1155609	9
Caelo	Citronensäure	12156811	10
Caelo	Citronensäure	713I-01024	1
Caelo	Citronensäure	11159821	1
Caelo	Citronensäure	1155609	2
Caelo	Citronensäure	12B01-N01	5
Caelo	Citronensäure	11380215	3
Fagron	Citronensäure	12F06-M06	3
Fagron	Citronensäure	11K11-N02	2
Caelo	Citronensäure	12156827	1
Caelo	Citronensäure		4
Caelo	Citronensäure	19041305	1
Alliance Healthcare	Citronensäure	12043123	1
Caelo	Citronensäure	19041304	1
Caelo	Citronensäure	12043112	3
Caelo	Citronensäure	11380208	1
Caelo	Citronensäure	13050604	13
Fagron	Citronensäure	1913A-01024	1
Fagron	Citronensäure	13804-N02	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Citronensäure	12156812	1
Caelo	Citronensäure	12156818	1
Caelo	Citronensäure	12156823	4
Caelo	Citronensäure	11159817	1
Phönix	Citronensäure	1155609	1
Caelo	Citronensäure	13050607	9
Noweda	Citronensäure	L1202001-02	1
Caelo	Citronensäure	A-040513-1	1
Sanacorp	Citronensäure	12156832	1
Fargon	Citronensäure	12B01-N01	1
Caelo	Citronensäure	13050601	9
Fagron	Citronensäure	13A04-N04	13
Caelo	Citronensäure	13050613	17
Caelo	Citronensäure	12156832	7
Fagron	Citronensäure	12BO1-N01	1
Sanacorp	Citronensäure	1216832	1
Fagron	Citronensäure	13A04-NO4	1
Phönix Gotha	Citronensäure	13050609	1
fargon	Citronensäure	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure	13A-04-N04	2
Caelo	Citronensäure	12156824	5
Sanacorp	Citronensäure	12156823	1
Caelo	Citronensäure	13050611	6
Phönix Gotha	Citronensäure	13050618	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N012125/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N011973/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N012028/6000	1
Fargon	Citronensäure	12B01-NN01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	12043119	1
Caelo	Citronensäure	13050618	3
Caelo	Citronensäure	13050606	2
Fagron	Citronensäure	12B01-No1	1
Fagron	Citronensäure	13A04-N040019/4900	1
Caelo	Citronensäure	12156830	1
Caelo	Citronensäure	11380213	1
A.H. 08.06.13 ek: 6,92EUR	Citronensäure	13050604	1
Caelo	Citronensäure	1305601	1
Fagron	Citronensäure	12b01-N01	1
Noweda	Citronensäure	13050601	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure	1156158	1
Caelo	Citronensäure	13A04-N04	4
Caelo	Citronensäure	13050614	7
Caelo	Citronensäure	2071303	1
Phönix	Citronensäure	13A04-N04	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure	1155609	1
Caelo	Citronensäure	13050617	12
Caelo	Citronensäure	13050610	5
Caelo	Citronensäure	13050623	2
Fagron	Citronensäure	12B01N01	1
AHD	Citronensäure	13050607	1
Caelo	Citronensäure	11C24-NO3	1
Sanacorp	Citronensäure	12156824	1
Caelo	Citronensäure	17071301	1
Fagron	Citronensäure	13B04-N01	1
Otto Fischer GmbH	Citronensäure	6492061	1
Caelo	Citronensäure	13175404	4
Caelo	Citronensäure	13050622	7
Caelo	Citronensäure	13175402	3
Fagron	Citronensäure	12801-N01	1
Caelo	Citronensäure	12156822	2
Caelo	Citronensäure	13050621	2
Fagron	Citronensäure	26082013B	1
Caelo	Citronensäure	13175405	5
Caelo	Citronensäure	11380217	2
Caelo	Citronensäure	10182420	1
Caelo	Citronensäure	13050623-3376319052	1
Sanacorp	Citronensäure	13050604	1
Caelo	Citronensäure	13G24-N13	4
Caelo	Citronensäure	27091303	1
Caelo	Citronensäure	12175708	3
Fagron	Citronensäure	13G04-N05	5
Fagron	Citronensäure	13A04N04	1
Caelo	Citronensäure	1172673	1
Fagron	Citronensäure	probe	1
Caelo	Citronensäure	13175411	10
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	6
Caelo	Citronensäure	26111301	1
Caelo	Citronensäure	13157404	1
Euro OTC	Citronensäure	L130404201	2
Caelo	Citronensäure	13175403	13
Fargon/Sanacorp	Citronensäure		1
Caelo	Citronensäure	12175711	1
Fagron	Citronensäure	13G24-N24	12
Fagron	Citronensäure	214U-01024	1
Caelo	Citronensäure	13050624	1
Fagron	Citronensäure	13F12-N01	3
Audor Pharma	Citronensäure	PA201	1
Noweda	Citronensäure	13050621	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Citronensäure	13175404	1
Fagron	Citronensäure	700309-0006	1
Caesar/Lorenz	Citronensäure	13050610	1
Caelo	Citronensäure	L130404202	1
Caelo	Citronensäure	13175406	3
Caelo	Citronensäure	13175414	2
Fagron	Citronensäure	28021404	1
Caelo	Citronensäure	28021405	1
Fagron	Citronensäure	12175711	1
Caelo	Citronensäure	13D29-N02	1
Phoenix	Citronensäure	12b01-N01	1
Fagron	Citronensäure	2203140l	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288371	4
Gehe	Citronensäure	13175403	1
Fagron	Citronensäure	1172673	10
Phoenix 07.04.2014	Citronensäure	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure	1714Q1024	1
Caelo	Citronensäure	13243201	17
Caelo	Citronensäure	13243202	10
Euro OTC	Citronensäure	13175410	1
Caelo	Citronensäure	13175410	4
Caelo	Citronensäure	13175426	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	13243201	1
Caelo	Citronensäure	13175409	20
Fagron	Citronensäure	13G24-N240739/900	1
Phoenix	Citronensäure	13243202	1
Caelo	Citronensäure	12175718	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288372	7
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291519	5
Caelo	Citronensäure	28051401	1
Caelo	Citronensäure	13243214	15
Euro OTC	Citronensäure	L1202001-02	1
Caelo	Citronensäure	13243219	4
Caelo	Citronensäure	13243208	2
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291521	4
Phönix Gotha	Citronensäure	13A04-N040049-100	1
Caesar&loretz,Phoenix	Citronensäure	13243201	1
Fagron	Citronensäure	13G24-N240029/900	1
Caelo	Citronensäure	13243210	9
Alliance Health 03.06.2...	Citronensäure	13K18-B34	1
Fagron	Citronensäure	100614d	1
Caelo	Citronensäure	13243220	2
Caelo	Citronensäure	13243221	8
Caelo	Citronensäure	160614	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34	5
Euro OTC	Citronensäure	13K18-B34	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-288372	1
Sanacorp	Citronensäure	13243214	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291520	4
Caelo	Citronensäure	13243217	6
Sanacorp	Citronensäure	40/AKD2	1
Caelo	Citronensäure	13243224	2
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291071	4
VDL;23.6.14; 2.49EUR	Citronensäure	13243213	1
Caelo	Citronensäure	12175716	2
Caelo	Citronensäure	13243213	20
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291072	2
Caelo	Citronensäure	13243218	8
Fagron	Citronensäure	16072014B	1
GEHE 02.07.2014	Citronensäure	13243217	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Citronensäure	13K18-B34-291072	1
Fagron	Citronensäure	1156158	1
Euro OTC	Citronensäure	L1304042-02	1
Euro OTC	Citronensäure		5
Fischar	Citronensäure	6493071	1
	Citronensäure	13K18-B34-291523	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291522	3
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-293871	2
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-288371TEST	1
Caelo	Citronensäure	12353613	1
Fagron	Citronensäure	11H30-N05	1
Caelo	Citronensäure	13396504	3
Fagron	Citronensäure	13F12-N08	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	13243214	1
Caelo	Citronensäure	15091401	1
Caelo	Citronensäure	18091409	1
Phoenix	Citronensäure	13K18-B34-288372	1
anzag	Citronensäure	13175409	1
Fagron	Citronensäure	13L18-B39-289347	4
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure	6494061	6
Caelo	Citronensäure	13396502	3
Fagron	Citronensäure	13k18-B34-288372	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291520	1
Caelo	Citronensäure	13243225	4
Caelo	Citronensäure	13396505	2
Bombastus	Citronensäure	13396502	1
AHD	Citronensäure	13396502	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34291522	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288373	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291522	1
Caelo	Citronensäure	13243216	11
Fagron	Citronensäure	11C24N022869/4250	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291523	2
Fagron	Citronensäure	13k18-b34-291522	1
Caelo	Citronensäure	14186302	12
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293875	3
Caelo	Citronensäure	13G24N13	2
Caelo	Citronensäure	24021502	1
Caelo	Citronensäure	13243005	1
Fagron	Citronensäure	13H22-N09	2
Euro OTC	Citronensäure	1406014-02	1
Caelo	Citronensäure	13031502	1
Caelo	Citronensäure	1175409	2
VDL 16.03.15; 2,54EUR	Citronensäure	13243201	1
Caelo	Citronensäure	13396506	1
Noweda	Citronensäure	13243216	1
Euro OTC	Citronensäure	13396515	1
Caelo	Citronensäure	14041506	1
Phönix	Citronensäure	14186312	4
Sanacorb;20.04.15; 7,45EUR	Citronensäure	1375410	1
Caelo	Citronensäure	14186312	14
Caelo	Citronensäure	14186301	20
Caelo	Citronensäure	13396515	2
Fagron	Citronensäure	14E06-B07293872	1
Caelo	Citronensäure	15044903	5
Caelo	Citronensäure	13K18-B34	1
Caelo	Citronensäure	14186313	9
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293872	3
Fagron	Citronensäure	13L05-B02-296246	3
Gehe Kassel, 22.05.2015	Citronensäure	14E06-B07-293872	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sanacorp	Citronensäure	13396505	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293890	3
Fagron	Citronensäure	14E-06-B07-293890	1
Caelo	Citronensäure	14186314	2
Caelo	Citronensäure	15044901	6
Fiebig	Citronensäure	13243201	1
Caelo	Citronensäure	13061502	1
Euro OTC	Citronensäure	702260	3
Caelo	Citronensäure	133243218	1
Sanacorp	Citronensäure	41/AKD4	1
Caelo	Citronensäure	14E06-B07	1
Caelo	Citronensäure	13243222	1
Cealo/Gehe	Citronensäure	14186301	6
Caelo	Citronensäure	15044902	3
Fagron	Citronensäure	14b06-b07-293872	1
Caelo	Citronensäure	15044905	8
Caelo	Citronensäure	1072015B	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293874	10
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291523	2
Caelo	Citronensäure	15087510	1
Caelo	Citronensäure	14071501	1
Fagron	Citronensäure	14G04-b09-293876	1
Caelo	Citronensäure	15124301	8
Caeolo/Gehe	Citronensäure	15044903	3
Caelo	Citronensäure	15063006	4
Euro OTC	Citronensäure	L1408011-01	1
Caelo	Citronensäure	14G04-B09-293876	4
Caelo	Citronensäure	15044904	10
Fagron	Citronensäure	1181765	3
Otto Fischer / Sana	Citronensäure	6493071	1
Fagron	Citronensäure	15044902	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293876	4
EuRho	Citronensäure	L1503027-02	2
Caelo	Citronensäure	15063003	21
Fagron	Citronensäure	14G04B09293876	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	15063003	2
Fagron	Citronensäure	11K11-N020444/1975	1
Caelo	Citronensäure	1044905	1
Caelo	Citronensäure	15063206	17
Caelo	Citronensäure	15214301	1
Caelo	Citronensäure	15087902	3
Fagron	Citronensäure	14g04-b09293877	1
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302816	6
Caelo	Citronensäure	15063211	4
Caelo	Citronensäure	15063205	3
Euro OTC	Citronensäure	L1508013-01	3
Euro OTC	Citronensäure	L1503027-02	3
Caelo	Citronensäure	15063202	1
Caelo	Citronensäure	15063203	14
Caelo	Citronensäure	15087903	15
Fagron	Citronensäure	13L05-B02-309050	1
Caelo	Citronensäure	15063204	9
Gehe	Citronensäure	15087902	1
Caesar & Loretz	Citronensäure	15087904	2
Caelo	Citronensäure	14G04-B09-293874	2
Caelo	Citronensäure	16004701	17
Caelo	Citronensäure	15124202	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07293873	1
Caelo	Citronensäure	1396505	1
Noweda	Citronensäure	16004701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	15063218	9
Caelo	Citronensäure	14G04B09293877	1
Caelo	Citronensäure	15063214	6
Caelo	Citronensäure	16038602	3
Caelo	Citronensäure	15088016	4
Euro OTC	Citronensäure	L1508013-02	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293877	9
Caelo	Citronensäure	15063213	22
Caelo	Citronensäure	1181765	1
Caelo	Citronensäure	16038604	9
Caelo	Citronensäure	16004702	24
Noweda	Citronensäure	15087902	2
Caelo	Citronensäure	14K05-B04-302815	1
Gehe/Fragon	Citronensäure	14G04B09293876	1
Caelo	Citronensäure	16004705	3
Jenne	Citronensäure	15063002	1
phönix	Citronensäure	16038604	3
fishar	Citronensäure	6494061	1
Caelo	Citronensäure	16038603	5
Euro OTC	Citronensäure	L1408011-02	2
Caelo	Citronensäure	15063003-20160615Ma1	1
Caelo	Citronensäure	1015U-01024	1
AHD	Citronensäure	15063218	1
Caelo	Citronensäure	16038704	9
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-309707	1
Caelo	Citronensäure	13243229	1
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302815	5
Fragon/Phoenix	Citronensäure	14G04-B09-293976	1
Euro OTC	Citronensäure	1505029B	1
Fagron	Citronensäure	14k05-b04-302816	1
Ebert & Jacobi 12.07...	Citronensäure	1506214	1
Caelo	Citronensäure	16004706	15
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure	15063213	1
Caelo	Citronensäure	1230616	1
Caelo	Citronensäure	L1508013-01	1
Caelo	Citronensäure	16038701	4
Caelo	Citronensäure	16038707	9
Caesar&Loretz GmbH,16.0...	Citronensäure	16004706	1
Noweda	Citronensäure	15063203	1
Caelo	Citronensäure	150632	1
Caelo	Citronensäure	15088017	2
Caolo- Noweda	Citronensäure	15063213	1
Fagron	Citronensäure	13L05B02296247	1
Caelo	Citronensäure	15088008	2
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-309836	3
Caelo	Citronensäure	15063217	8
Caelo	Citronensäure	16038608	11
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302817	2
Caelo	Citronensäure	21531	1
Caelo	Citronensäure	160607AC	1
Caelo	Citronensäure	14G04-B09	1
Caesar & Lorenz GmbH	Citronensäure	16004706	1
Beyvers	Citronensäure	16038606	1
Phoenix 12.12.2016 4,59EUR	Citronensäure	1508808	1
12.12.2016 Phoenix 4,59EUR	Citronensäure	15088008	1
ALH	Citronensäure	L1508013-01	1
Caelo	Citronensäure	16038613	9
Caelo	Citronensäure	16038710	3
Lamotte	Citronensäure	15063213	1
Caelo	Citronensäure	7808	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
SanacorpWE:30.01.2017 ...	Citronensäure	16038707	1
SanacorpWE:15.02.2017 ...	Citronensäure	15063203	1
Cealo/AHD	Citronensäure	16038704	1
Caelo	Citronensäure	15124303	1
Caelo	Citronensäure	xxxxxx	1
Caelo	Citronensäure	xxxx	1
Caelo	Citronensäure	16038621	13
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	15063203	1
Caelo	Citronensäure	8031702	1
Caelo	Citronensäure	16038708	9
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330450	8
Fagron	Citronensäure	14K05B04302815	1
Anzag	Citronensäure	6494061	1
Fagron	Citronensäure	15g16-b01-330450	2
Euro OTC	Citronensäure	L1604061-02	3
Fagron	Citronensäure	330449	1
Caelo	Citronensäure	16038709	5
Caelo	Citronensäure	1516Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	1501-B06-324348	1
Caelo	Citronensäure	16038622	5
Caelo	Citronensäure	15087904	1
Caelo	Citronensäure	15185320	1
Gehe	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Caelo	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01330450	1
Caelo	Citronensäure	2051703	1
Caelo	Citronensäure	5315I-01024	1
Fagron	Citronensäure	15G16B01330450	1
Fischar	Citronensäure	649061	2
Fagron	Citronensäure	15G16-B01	2
Caelo	Citronensäure	16038607	3
Caelo	Citronensäure	1917A-01024	1
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure	6496051	1
Otto Fischar	Citronensäure	6494061	1
Caelo	Citronensäure	16208607	22
Caelo	Citronensäure	16208606	20
Fragron/Noweda	Citronensäure	15G16-B01-330449	1
Caelo	Citronensäure	16208605	12
Cordes/Noweda	Citronensäure	16208607	1
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure	16038604	1
Noweda	Citronensäure	16208606	3
Caelo	Citronensäure	16208610	8
Fagron	Citronensäure	15101-B06-324348	1
Krieger	Citronensäure	16038606	1
Caelo	Citronensäure	16038614	3
Caelo	Citronensäure	170607C/16208605	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330449	6
Caelo	Citronensäure	2317M-01024	1
Sanacorp	Citronensäure	16208608	1
Caelo	Citronensäure	16208608	3
phönix	Citronensäure	16208608	1
L10	Citronensäure	9494185	1
Fagron	Citronensäure	UJ501	2
Fagron	Citronensäure	15G16B01	1
Caelo	Citronensäure	15G16-B01-330449	1
Ebert-Jacobi	Citronensäure	16208607	1
Fischer/Noweda	Citronensäure	6496091	1
Gehe	Citronensäure	16038614	1
Caelo	Citronensäure	16208613	8
Fagron	Citronensäure	15G16-B01330449	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	16208614	24
Euro OTC	Citronensäure	L1609021-01	4
Caelo	Citronensäure	6071713	1
Caelo	Citronensäure	16215403	1
Fagron	Citronensäure	15G16b01	1
Ichtyhol Gesellschaft//...	Citronensäure	16038618	1
Caelo	Citronensäure	16038713	1
Caelo	Citronensäure	26071701	1
Caelo	Citronensäure	20170728/Ma1	1
Fagron	Citronensäure	16208607	1
Fischar	Citronensäure	6494061	2
Caelo	Citronensäure	16208612	17
Caelo	Citronensäure	16038712	4
Caelo	Citronensäure	16208615	3
Caelo	Citronensäure	1150817/16208614	1
Caelo	Citronensäure	17162701	18
Caelo	Citronensäure	3091701	1
Caelo	Citronensäure	16206813	1
Caelo	Citronensäure	2617Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	16215408	3
Caelo	Citronensäure	16038617	2
Caelo	Citronensäure	18111704	1
Caelo	Citronensäure	L1609021-01	3
Caelo	Citronensäure	17162702	4
Caelo	Citronensäure	17162603	4
Sanacorp	Citronensäure	16208614	1
Caelo	Citronensäure	1620610	1
Caelo	Citronensäure	16215405	4
Caelo	Citronensäure	1716271	1
Euro OTC	Citronensäure	L1609021-02	3
Caelo	Citronensäure	16215409	4
Caelo	Citronensäure	17162602	18
GEHE	Citronensäure	16208606	1
Caelo	Citronensäure	13011801	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	16208614	1
euro / Phoenix 19.02.2018	Citronensäure	11609021	1
Euro OTC	Citronensäure	11604062-01	1
Caelo	Citronensäure	17162601	20
Bombastus	Citronensäure	17162601	2
Caelo	Citronensäure	18025801	14
Sanacorp	Citronensäure	17162601	1
Caelo	Citronensäure	162086055525	1
Cealo/Anzag	Citronensäure	16208607	1
Caelo	Citronensäure	17329502	9
Caelo	Citronensäure	5041802	1
Kehr	Citronensäure	17162602	1
Caelo	Citronensäure	18025704	11
Caelo	Citronensäure	18025702	29
Caelo	Citronensäure	1716262601	1
Phönix/Gehe	Citronensäure	16208614	1
Caelo	Citronensäure	17162604	3
Caelo	Citronensäure	17329504	1
Fagron	Citronensäure	17E15-B04	2
Caelo	Citronensäure	17329503	2
Hepart	Citronensäure	16208614	1
Caelo	Citronensäure	26051803	1
Caelo	Citronensäure	17161601	1
EuRho/Alliance Healthcare	Citronensäure	L1609021-02	1
Caelo	Citronensäure	18025701	19
Caelo	Citronensäure	17329511	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	180257045617	1
AHD	Citronensäure	17329511	1
Caelo	Citronensäure	18025802	4
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-345678	1
Caelo	Citronensäure	18097603	9
Fagron	Citronensäure		1
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-347169	3
Fischar	Citronensäure	6498011	1
Caelo	Citronensäure	18097601	9
Sanacorp	Citronensäure	18097603	1
Caelo	Citronensäure	17329513	2
Bombastus	Citronensäure	272757	2
Caelo	Citronensäure	18097602	3
Caelo	Citronensäure	17329512	1
Phoenix	Citronensäure	18025701	1
Caelo	Citronensäure	18129204	1
Caelo	Citronensäure	18F25-B02	1
Caelo	Citronensäure	18097609	8
Fagron	Citronensäure	351453	1
Caelo	Citronensäure	18097607	3
Caelo	Citronensäure	18F25-B02-351453	1
Sanacorp	Citronensäure	18025702	1
Caelo	Citronensäure	18129205	6
Caelo	Citronensäure	18097606	4
Caelo	Citronensäure	18129206	1
Caelo	Citronensäure	17E15-B04-339371	1
Gehe 21-01-2019	Citronensäure	18097609	1
Nachtestung-Verlängerung	Citronensäure	278/18	1
Caelo	Citronensäure	18306902	4
Wolf Apotheke	Citronensäure	58(18097609)	1
Fagron	Citronensäure	18F25-B02	1
Fragon/Phönix	Citronensäure	18F25-B02-351463	1
Fagron	Citronensäure	18F25-B02-355298	1
Fagron	Citronensäure	6496091	1
Caelo	Citronensäure	18097604	1
Caelo	Citronensäure	162154	1
Caelo	Citronensäure	18097611	1
Caelo	Citronensäure	18306906	4
Caelo	Citronensäure	18306903	1
Caelo	Citronensäure	18306905	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18129207	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306903	2
Caelo	Citronensäure	18306909	2
Caelo	Citronensäure	6498011	1
Caelo	Citronensäure	18312104	1

- 91 077 Spektren von 644 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 405 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	107 929
Typ B	0	540	0	110 448
Typ C	0	1808	24	91 077

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,6900 % (> 98,5262 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20683	22463	1,03	39,42
20913	22463	3,31	37,82
21487	22463	3,67	40,36
22463	22463	0,00	38,47
20682	22463	11,06	40,09
20706	22463	10,79	39,70
21455	22463	10,91	41,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Citronensäure-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20012-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure-Monohydrat; Acidum citricum monohydricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Citronensäure-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Citronensäure-Mo…	12D26-N02	20926	40	20120515
Caelo	Citronensäure-Mo…	15185301	22340	60	20150708
Caelo	Citronensäure-Mo…	17085602	23409	40	20170410

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hedinger	Citronensäure-Mo…	202029	23457	40	20161110
Hedinger	Citronensäure-Mo…	202029	23458	40	1908675
Caelo	Citronensäure-Mo…	181305	24222	40	20180606*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Citronensäure-Monohydrat	161865	22617	40
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	23298	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 205 Spektren von 87 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 67 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208132	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208133	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215911	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215907	1
VDL	Citronensäure-Monohydrat	263669	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125907	6
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	10111503	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125938	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069104	6
Sanacorp	Citronensäure-Monohydrat	1215937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125937	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1212937	1
Caesar &Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	12125937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125904	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069111	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069106	3
Fiebig28.08.13 EK6,60	Citronensäure-Monohydrat	13069111	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069113	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069110	4
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	259437	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069105	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069124	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069128	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069125	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038401	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069129	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069133	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038403	7
Sanacaorp	Citronensäure-Monohydrat	14038401	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311807	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311808	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069130	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311812	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087502	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087509	8
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069103	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087510	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311813	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087512	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185304	10
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	2515Q-02959	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185302	11
Krieger	Citronensäure-Monohydrat	613001-1-P	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185309	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185317	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185314	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185316	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ebert 17.08.16	Citronensäure-Monohydrat	15185314	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185321	3
gepapharm GmbH	Citronensäure-Monohydrat	15185314	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186501	2
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	1403/3	1
Cealo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186502	5
Hedinger / Phönix	Citronensäure-Monohydrat	202029	1
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	2
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309343	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14071701	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309344	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186508	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085602	8
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	294630	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085603	3
Hedinger/Phönix	Citronensäure-Monohydrat	202029	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309650	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	sjdfksjfdkl	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	70620101	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865001	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085607	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329804	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329807	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329801	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329808	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	18130503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088402	1

- 92 704 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 762 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	190	15	92 704

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	92,6829 % (> 91,2195 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24222	24222	0,00	41,15
23457	23458	3,48	37,22
23458	23458	0,00	37,53
20926	23458	3,34	37,11
22340	23458	7,17	37,06
23409	23458	2,71	37,79

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Citrullin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21095-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citrullin; Citrullinum; L-Citrullin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Citrullin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Citrullin	1310015-01	21095	40	20131120
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565	59	1411031
Euro OTC	Citrullin	1506014	21828	60	20150624*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Citrullin	1604038	22560	40	20160523*
Euro OTC	Citrullin	1703036	23175	40	20170418*
Fagron	Citrullin	16D11-B02-326797	23567	40	20160421
Euro OTC	Citrullin	1811028	24348	40	20181127*
Fagron	Citrullin	18K15-B01-356962	24643	40	20190123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 359 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 890 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Citrullin	1609013	22866	40
Euro OTC	Citrullin	1707003	23538	40
Euro OTC	Citrullin	1710039	23913	40
Euro OTC	Citrullin	1805028	24117	40
Euro OTC	Citrullin	1904013	24627	40
Fagron	Citrullin	19E03-B01-362002	24819	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gall-Pharma GmbH	Citrullin		1
Euro OTC	Citrullin	16040038-01	1
Gall-Pharma GmbH/Noweda	Citrullin		1

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	359	0	107 890
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	3	0	92 906

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3287 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23175	23175	0,00	40,21
21828	21828	0,00	38,59
23567	22560	3,03	39,84
24643	21828	1,94	38,97
21095	21565	7,17	37,43
21565	21565	0,00	37,50
24348	24348	0,00	36,93
22560	22560	0,00	39,74

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clindamycin-2-dihydrogenphosphat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21063-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat; Clindamycini phosphas; Clindamycinum phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycin-2-di…	`13166605`	`21063`	40	`1403485`
Caelo	Clindamycin-2-di…	`13166605`	`21116`	40	`20130624`
Caelo	Clindamycin-2-di…	`15435801`	`22312`	60	`AR-16-FG-009129-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycin-2-di…	163265	23055	40	20161214*
Caelo	Clindamycin-2-di…	16326504	23586	40	AR-17-FG-022557-01
Caelo	Clindamycin-2-di…	191224	24729	40	20190523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	14257305	21798	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	172964	24047	40
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	14257305	21798SI	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	15435801	22312SI	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	163265	23055SI	40

- 110 728 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	14257305	1
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	17344101	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	127	133	110 728
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	48,8462 % (> 47,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24729	24729	0,00	33,89
23055	23055	0,00	28,76
22312	22312	0,00	41,68
23586	23586	0,00	33,35
21063	21063	0,00	10,06
21116	21063	0,87	9,14

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clindamycinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20214-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycinhydrochlorid; Clindamycin HCl; Clindamycini hydrochloridum; Clindamycinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Clindamycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clindamycinhydro…	1111058-01	20757	80	20120516
Fagron	Clindamycinhydro…	13G24-N09	21224	40	1412075

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clindamycinhydro…	1511004	21996	60	20151123*
Euro OTC	Clindamycinhydro…	1510038	22224	60	20151120*
Caelo	Clindamycinhydro…	15392809	22958	40	20151204
Caelo	Clindamycinhydro…	15392817	23245	40	20151204
Fagron	Clindamycinhydro…	16D05-B08-332106	23264	40	20160504

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	21239	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	153928	23365	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	172093	23681	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013	23769	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1811003	24336	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1903009	24637	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 294 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 137 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 132 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	4
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11E12-N02	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	700168-0002	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	5
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	11L20-No5	1
Noweda	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	111158-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12F19-N07	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid		1
Europharm/Otto	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13a22-n01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19-N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	6
Cealo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003-WS10100301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	P-003-WS10100301	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13C15-N06	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	130402X5	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	7
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24N09	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	11
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288655	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	25071401	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003WS13091401	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03B02288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	2714Q-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	130709X8	2
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	SCHE1107035	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02288654	1
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-02	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288654	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104101	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	T03-05/1401041-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	813M-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104102	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	700168	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13j03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	111105803	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304995	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14D23-B03	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	140104102	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304996	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-309851	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	14K04B05309851	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-313089	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-311886	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-313090	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	17
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314066	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401401-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Euro/Gehe16.03.16	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	151003801	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	13
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-316670	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392802	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392803	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510030-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1010616	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318787	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	151100401	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318788	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392807	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392811	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392805	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15189512	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-321572	1
Cealo/AHD	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1600324C	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	5
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-02	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	150901B	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392815	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-323321	1
Anzag	Clindamycinhydrochlorid	15392815	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332105	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-330624	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325087	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328260	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	4988149	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392814	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392816	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392804	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-332107	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392817	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-325089	1
phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392820	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392819	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392818	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392822	2
noweda	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	14
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334345	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-002	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-338803	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B03-334345	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	1710013-010	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209303	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-338802	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18041801	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-341602	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-336706	2
L30	Clindamycinhydrochlorid	17209301	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209301	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	8061801	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	171001301	1
Bombastus	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
L12	Clindamycinhydrochlorid	18009403	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334344	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209302	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009401	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
L12	Clindamycinhydrochlorid	17209302	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-347483	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01	2
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009403	2
L12	Clindamycinhydrochlorid	18009402	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-349677	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	10809406	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	160712C	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-347483	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351176	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009405	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352733	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17001301	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	K-171219B	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351175	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352732	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-353162	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009413	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-355581	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11B01	1

- 92 615 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 695 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	288	6	92 615

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,9592 % (> 96,9388 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20757	21996	2,58	24,33
21224	21224	0,00	20,58
21996	21996	0,00	22,43
22224	22224	0,00	21,07
22958	21996	2,56	22,92
23245	21996	2,68	22,13
23264	21996	2,55	22,18

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clioquinol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20095-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clioquinol; Clioquinolum; Jodochloroxychinolinum; Vioform®

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Clioquinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clioquinol	`11304120`	20895	40	`20111208`
Fagron	Clioquinol	`13I26-N15`	21236	40	`20131028`
Euro OTC	Clioquinol	`1309009-02`	21246	40	`AR-15-FG-009542-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913	60	20140926
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944	60	20151009*
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972	60	20140926
Caelo	Clioquinol	163072	23047	40	20161202*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 909 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Clioquinol	13114413	21308	40
Caelo	Clioquinol	16307206	22960	40
Euro OTC	Clioquinol	1612020	22985	40
Caelo	Clioquinol	172046	23633	40
Caelo	Clioquinol	182782	24374	40
Euro OTC	Clioquinol	1903010	24624	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 765 Spektren von 344 *Apo-Ident*-Kunden aus 201 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 191 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clioquinol	1102022-02	3
Caelo	Clioquinol	10341605	4
Euro OTC	Clioquinol	1102022-01	2
Caelo	Clioquinol	10341601	2
Euro OTC	Clioquinol	2507212562	1
Caelo	Clioquinol	1201034-01	1
Caelo	Clioquinol	11304102	7
Fagron	Clioquinol	11K21-N18	4
Euro OTC	Clioquinol		1
Fagron	Clioquinol	11G20-N09	1
Euro OTC	Clioquinol	1201034-01	5
Euro OTC	Clioquinol	1201034-02	8
Fagron	Clioquinol	1005090024	1
Caelo	Clioquinol	11304107	5
Sanacorp	Clioquinol	11304111	1
Noweda	Clioquinol	11304111	1
Caelo	Clioquinol	11304111	2
Caelo	Clioquinol	11304112	6
Noweda	Clioquinol	1201034-02	2
Caelo	Clioquinol	5031302	1
Noweda	Clioquinol	11304107	1
Fagron	Clioquinol	12L04-N08	7
Fagron	Clioquinol	11304112	1
Sanacorp	Clioquinol	1201034-01	1
Fagron	Clioquinol	12F20-N05	3
Phönix	Clioquinol	1102022-02	3
Noweda	Clioquinol	10057206	1
Caelo	Clioquinol	11304113	4
Caelo	Clioquinol	10341608	1
Caelo	Clioquinol	1130312	1
Caelo	Clioquinol	11304105	3
Anzag	Clioquinol	12L04-N08	1
Caelo	Clioquinol	11304116	3
Caelo	Clioquinol	13A29-N07	1
Caelo	Clioquinol	11304117	10
Caelo	Clioquinol	12L04-N08	2
Caelo	Clioquinol	11304103	1
Caelo	Clioquinol	12F20-N05	1
Fagron	Clioquinol	13A29-N07	7
Caelo	Clioquinol	13114404	2
Caelo	Clioquinol	11304120	12
Caelo	Clioquinol	11304119	3
Caelo	Clioquinol	3513I-02562	1
Caelo	Clioquinol	3713A2562	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	1201034-02	2
Caelo	Clioquinol	11304109	1
Caelo	Clioquinol	130114-02	1
EuRho	Clioquinol	1201034-02	1
Fagron	Clioquinol	13A29-N07-3398310111	1
Fagron	Clioquinol	13D15-N01	8
Euro OTC	Clioquinol	1301014-01	2
Klenk	Clioquinol	11304120	1
Caelo	Clioquinol	4613E2562	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014-02	5
Nachprüfung	Clioquinol	3021U-02562	1
Fagron	Clioquinol	7D20-N03	1
Fagron	Clioquinol	13DS15-N01	1
Caelo	Clioquinol	11304124	13
Fagron	Clioquinol	11304120	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-01	6
Caelo	Clioquinol	5213A2562	1
Phönix Gotha	Clioquinol	11304124	1
Euro OTC	Clioquinol	PC86	1
Caelo	Clioquinol	13114406	1
Fagron	Clioquinol	13F12-N20	2
Caelo	Clioquinol	13114408	3
Fagron	Clioquinol	13F12-N200463480	1
Sanacorp	Clioquinol	11304124	1
Caelo	Clioquinol	13114413	10
Caelo	Clioquinol	1214I02562	1
Phoenix	Clioquinol	11304119	1
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-02	1
Fagron	Clioquinol	28031401	1
Cealo/Sanacorp	Clioquinol	1309009-01	1
Caelo	Clioquinol	3041409	1
Fagron	Clioquinol	1205110014	1
VDL	Clioquinol	131144131	1
Noweda	Clioquinol	1309009-01	1
Caelo	Clioquinol	13114410	2
Fagron	Clioquinol	13I26N15	1
Fagron	Clioquinol	14052014C	1
EuRho	Clioquinol	1309009-02	1
Fagron	Clioquinol	2014Q2562	1
Caelo	Clioquinol	10341510	1
Phoenix	Clioquinol	13114408	2
Caelo	Clioquinol	13114415	3
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	4
Fagron	Clioquinol	2514U2562	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014	1
Caelo	Clioquinol	13114417	7
Fagron	Clioquinol	1326-N15	3
Fagron	Clioquinol	13114417	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	11
Phoenix	Clioquinol	13114417	1
Phönix	Clioquinol	14C21-B08	1
GEHE 04.08.2014	Clioquinol	13114418	1
Caelo	Clioquinol	1309009-02	1
Euro OTC	Clioquinol	130900902	1
Caelo	Clioquinol	13114418	5
Phönix	Clioquinol	13114417	1
anzag	Clioquinol	13114418	1
Caelo	Clioquinol	13114422	7
Euro OTC	Clioquinol	1303009-02	1
Phönix	Clioquinol	1309009-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clioquinol	13/26-N15	2
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293104	6
Caelo	Clioquinol	5089	1
Caelo	Clioquinol	13114424	10
Fagron	Clioquinol	13114424	1
Fagron	Clioquinol	14-C21-B06-293132	1
Euro OTC	Clioquinol	13010104-03	1
Caelo	Clioquinol	13114423	10
Fagron	Clioquinol	14c21B06293104	1
Euro OTC	Clioquinol	1305070109	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293132	2
Fagron	Clioquinol	1305120028	1
Sanacorp	Clioquinol	13114422	1
Euro OTC	Clioquinol	140903101	1
Caelo	Clioquinol	14C21-B06-293104	1
Caelo	Clioquinol	16021505	1
Caelo	Clioquinol	13114421	1
Euro OTC	Clioquinol	1409031-01	5
Fagron	Clioquinol	14C21-B08	1
Phönix	Clioquinol	14C21-B06	2
Fagron	Clioquinol	14C21-B06	2
Euro OTC	Clioquinol	1409031-02	10
Fagron	Clioquinol	14I11-B03	2
Euro OTC	Clioquinol	1213A-02562	1
Caelo	Clioquinol	13114427	2
Caelo	Clioquinol	14359102	10
Sanacorp	Clioquinol	8/AKD4	1
Fiebig	Clioquinol	1409031-02	2
Caelo	Clioquinol	1405080036	1
Fagron	Clioquinol	1309009-01	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	4
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-03	1
Fagron	Clioquinol	14C21806293104	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-297159	3
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-300049	3
Caelo	Clioquinol	1405080031	1
Fagron	Clioquinol	1411B03300049	1
Fagron	Clioquinol	1411-B03-300049	2
Noweda	Clioquinol	14359103	1
Caelo	Clioquinol	14359103	9
Fagron	Clioquinol		1
Unisan	Clioquinol	14/11-B03	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-3000049	1
Euro OTC	Clioquinol	14090131-02	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309048	2
Caelo	Clioquinol	14359111	12
caesar&loretz,Phönix	Clioquinol	14359111	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-31	1
Nachprüfung	Clioquinol	13L26-N15	2
Euro	Clioquinol	1509038-01	2
Cael Sanacorp 05.02.2016	Clioquinol	14359103	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309181	2
Caelo	Clioquinol	14359112	13
Euro OTC	Clioquinol	1509038-01	10
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-309181	3
Euro OTC	Clioquinol	150903-01	1
Caelo	Clioquinol	14359117	2
Caelo	Clioquinol	14359118	10
Caelo	Clioquinol	1509038-01	1
Caelo	Clioquinol	14359113	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clioquinol	1509038-02	24
Caelo	Clioquinol	14/-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	144359111	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038	2
Caelo	Clioquinol	14/11-B03-309181	1
Bombastus	Clioquinol	14359118	1
Euro OTC	Clioquinol	150903802	2
Caelo	Clioquinol	14359120	6
Fagron	Clioquinol	14/11-803-309181	1
wepa/Sanaco	Clioquinol	1439118	1
Caelo	Clioquinol	14/11-BG03-309181	1
Caelo	Clioquinol	14359119	3
Euro OTC	Clioquinol	14359118	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-314974	7
Fagron	Clioquinol	14359118	1
Caelo	Clioquinol	4214Q-02562	1
Noweda	Clioquinol	14359120	1
Caelo	Clioquinol	1509038-02	2
Caelo	Clioquinol	14353120	1
Caolo- Noweda	Clioquinol	14359118	1
Fagron	Clioquinol	1505120044	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05	2
Caelo	Clioquinol	160916CL	1
Apo-ident	Clioquinol	1509038-02	1
Caelo	Clioquinol	15L30-B05-314974	1
Euro OTC	Clioquinol	14359120	1
Fagron	Clioquinol	14111-B03-300049	1
Fagron	Clioquinol	3916U-02562	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-319616	2
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	5
Euro OTC	Clioquinol	1509038-03	15
Euro/Phönix	Clioquinol	1509038-02	1
GEHE	Clioquinol	1509038-03	1
EURO / Sanacorp	Clioquinol	150903802	1
Caelo	Clioquinol	15L30-B05-321899	1
Caelo	Clioquinol	16307205	8
Euro OTC	Clioquinol	1509038-0	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328511	4
Caelo	Clioquinol	16307206	19
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328520	2
Euro OTC	Clioquinol	120103402	1
Caelo	Clioquinol	16307204	1
Fagron	Clioquinol	16/18-b04-328511	1
Fagron	Clioquinol	15L30-321899	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	1
Caelo	Clioquinol	14359116	1
Caelo	Clioquinol	16307207	15
Fagron	Clioquinol	14/11-Bo3	1
Caelo	Clioquinol	1509038-03	3
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-329141	3
Caelo	Clioquinol	16307208	7
Gehe	Clioquinol	1509038-03	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	16307207	1
Caelo	Clioquinol	16l18-B04-329141	1
L12	Clioquinol	1509038-03	2
Caelo	Clioquinol	16307209	1
phönix	Clioquinol		1
Euro OTC	Clioquinol	16307208	1
Fagron	Clioquinol	16/18-B04-328511	1
Caelo	Clioquinol	16307203	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Clioquinol	1509038-02	1
Caelo	Clioquinol	163072	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04	2
Sanacorp	Clioquinol	16J18-B04-328511	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020-01	20
Caelo	Clioquinol	170926CL/16307208	1
Caelo	Clioquinol	150903803	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-32914	1
Caelo	Clioquinol	16307211	6
Caelo	Clioquinol	16J18-B04-328520	1
EuRho	Clioquinol	1612020-01	1
Caelo	Clioquinol	16307214	10
Caelo	Clioquinol	16307213	1
Caelo	Clioquinol	16307210	2
Noweda	Clioquinol	16307208	1
Euro OTC	Clioquinol	2195137	1
Euro OTC	Clioquinol	161202001	2
Fagron	Clioquinol	1605100008	1
Caelo	Clioquinol	1612020-01	2
Phönix	Clioquinol	16718b04332852	1
Caelo	Clioquinol	180127C/16307215	1
Caelo	Clioquinol	16307216	7
Caelo	Clioquinol	16307215	7
Caelo	Clioquinol	16122020-01	1
Caelo	Clioquinol	17204603	9
EuRho	Clioquinol	161202001	1
Euro OTC	Clioquinol	16307216	1
Fagron	Clioquinol	1618B04-329141	1
Phoenix	Clioquinol	16J18-B04-332852	2
Caelo	Clioquinol	17204601	2
L12	Clioquinol	1612020-01	2
Caelo	Clioquinol	103415	2
Bombastus	Clioquinol	1509038-03	1
Caelo	Clioquinol	18011502	24
Fagron	Clioquinol	16J18B04	1
Fagron	Clioquinol	16/18-B04-332852	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-04	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-332852	2
Caelo	Clioquinol	18011501	1
Fagron	Clioquinol	18B05-B07-345483	1
Caelo	Clioquinol	18011516	9
Fagron	Clioquinol	18E08-B06	1
Gatt-Koller	Clioquinol	1802295	2
Caelo	Clioquinol	1509038-OTC-Pharma	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18011516	1
Sanacorp04	Clioquinol	1612020-02	1
Caelo	Clioquinol	180115117	1
Caelo	Clioquinol	11(18011523)	1
Caelo	Clioquinol	18011523	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Clioquinol	18011502	1
Caelo	Clioquinol	1612020-02	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020-02	1
Caelo	Clioquinol	18278206	1

- 92 144 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 628 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	107 909
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	637	128	92 144

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	83,2680 % (> 82,8758 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20895	21246	3,83	62,07
21236	21246	3,34	60,96
21246	21246	0,00	62,55
21913	21944	2,85	62,69
21944	21944	0,00	61,73
21972	21944	4,56	61,12
23047	23047	0,00	61,04

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clobetasolpropionat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20030-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clobetasolpropionat; Clobetasol-17-propionat; Clobetasoli propionas; Clobetasolum propionicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Clobetasolpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio…	13134705	21092	80	AR-15-FG-005328-01
Caelo	Clobetasolpropio…	13269505	21473	60	AR-15-FG-000622-02
Euro OTC	Clobetasolpropio…	1211021-04	21611	60	1605044

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21802	60	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21896	59	1607072
Euro OTC	Clobetasolpropio…	1606022	22714	40	20160713*
Caelo	Clobetasolpropio…	15439504	22724	40	20160204
Fagron	Clobetasolpropio…	18I12-B02-357669	24691	40	20181001
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21802SI	59	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21896SI	45	1607072
Euro OTC	Clobetasolpropio…	1606022	22714SI	40	20160713*
Caelo	Clobetasolpropio…	15439504	22724SI	37	20160204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 107 629 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 410 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470	60
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397	40
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	24615	40
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470SI	48
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397SI	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665SI	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075SI	22
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	24615SI	40
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357669	24691SI	40

- 110 578 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1535 Spektren von 473 *Apo-Ident*-Kunden aus 319 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 312 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-01	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-02	6
Caelo	Clobetasolpropionat	11101315	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11300703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300703	4
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-N04	11
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-03	14
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-03	2
Caelo	Clobetasolpropionat	11300702	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12107601	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-037-16	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107607	6
Euro OTC	Clobetasolpropionat	110804404	2
Caelo	Clobetasolpropionat	23111202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11-05-N06	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-04	14
Gehe	Clobetasolpropionat	10D21-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11L12-N05	1
Anzag	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	20121012-4	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1108044-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107602	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12107604	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	sieheBemerkung	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107608	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300707	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107608	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12107606	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12J25-N01	3
Caelo	Clobetasolpropionat	3012Q02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107609	5
Fagron	Clobetasolpropionat	11D26-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107609	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342303	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0486M	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-01	18
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0292-M	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2111I-02835	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	CLO-Bl2153/0711	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11H10-N02	1
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Noweda	Clobetasolpropionat	11300702	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342306	6
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1105044-04	1
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342305	3
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102101	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	17
Noweda	Clobetasolpropionat	12342305	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12342306	2
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Phönix	Clobetasolpropionat		1
Bombastus	Clobetasolpropionat	12342303	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342309	12
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121K021-01	1
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342307	2
Caelo	Clobetasolpropionat	31071302	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO-BL2322/1012	2
Caesar & Loretz/ Noweda	Clobetasolpropionat	12342306	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-02	27
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12082013B	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12342310	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	16
Caelo	Clobetasolpropionat	12342310	7
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12110-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	3713M-02835	1
Caesar u Loretz	Clobetasolpropionat	12107608	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13134703	4
Euro	Clobetasolpropionat	1211021-02	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08N04	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1211021-02	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13134702	7
Caesar/Loretz	Clobetasolpropionat	12342310	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-NO1	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13Ao2-N04	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12342310	1
Phoenix 29.11.12	Clobetasolpropionat	700225	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342312	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12342310	1
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342309	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134701	14
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-03	25
Anzag	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Symbiotica Spec.	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
symbiotica/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134704	4
Alliance Health 17.01.2...	Clobetasolpropionat	APBO0547/112010C	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-NO1NT0421M	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13G23-NO1	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15031401	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13269501	1
GEHE 21.03.2014	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1314705	1
Phoenix 02.04.2014	Clobetasolpropionat	1211021-03	3
Noweda	Clobetasolpropionat	13134701	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11129-NO7	1
Noweda/Anzag	Clobetasolpropionat	13269504	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16042014C	1
Noweda	Clobetasolpropionat	13134705	1
Crystal Pharma	Clobetasolpropionat	C0054/1	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269502	3
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NT0421M	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	1
Chiesi/ Now	Clobetasolpropionat	13269503	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13269504	5
Euro OTC	Clobetasolpropionat	130604002	1
Raben-Apotheke Mildenau	Clobetasolpropionat	13k08-b30-287727	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	5
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	19
Caelo	Clobetasolpropionat	13269508	11
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287730	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	13K08B30287728	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	30092014A	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13g23n01	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-NO	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-NO1	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2014E-02835	1
sanacorp	Clobetasolpropionat	13269508	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188502	6
Caelo	Clobetasolpropionat	13269509	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13k08b30287728	1
Phönix Caesar u. Loretz	Clobetasolpropionat	13269508	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021/02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14102416	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188504	6
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08B30287730	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287729	2
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APB0054/112010C	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1369504	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293562	9
Caelo	Clobetasolpropionat	14188501	3
Gehe	Clobetasolpropionat	14188504	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-01	12
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14188503	15
Caelo	Clobetasolpropionat	13269507	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287727	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408015-01	1
Sanacorp;19.03.15;87,60EUR	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293561	2
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13269507	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B03-287728	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	13042015A	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302115	2
Anzag	Clobetasolpropionat	1408018-01	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14338002	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-02	64
Fargon	Clobetasolpropionat	14C03-B07	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	9
Caelo	Clobetasolpropionat	11101311	1
Allianz Healthcare 02.0...	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14188502	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1072015D	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338005	3
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-303114	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11C16-NO1	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	1
Caelo	Clobetasolpropionat	apl/294/b-14	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302116	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	700225	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-02	10
Caelo	Clobetasolpropionat	1438007	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14g30bo7302114	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	10
Caelo	Clobetasolpropionat	14188506	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801801	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4091512	1
Fischar	Clobetasolpropionat	14188506	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL/035/E-12C	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338006	11
Caelo	Clobetasolpropionat	14338008	4
Fagron	Clobetasolpropionat	15A14-B02-303125	10
Hedinger/ Sanacorp	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	1
Anzag	Clobetasolpropionat	15246001	1
Farmabios S.p.A./Caesar...	Clobetasolpropionat	14338006	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302113	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15A14-B02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15246001	6
Caelo	Clobetasolpropionat	15234003	17
Caelo	Clobetasolpropionat	14338007	5
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305985	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140808-02	1
Gehe	Clobetasolpropionat	15234003	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30B07302114	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	15234003	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30B07302112	1
Euro OT	Clobetasolpropionat	14081018-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15a14-b02-303125	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	10
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305987	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15234004	21
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302112	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	1524003	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234001	9
WE: 20.01.16	Clobetasolpropionat	15234004	1
sanacorp	Clobetasolpropionat	14188506	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234002	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15234001	1
Noweda	Clobetasolpropionat	14338007	1
Caelo	Clobetasolpropionat	152340004	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312860	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234009	4
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310522	2
Alliance H.	Clobetasolpropionat	15234002	2
Fagron	Clobetasolpropionat	1405018-02	1
HCK	Clobetasolpropionat	11/05-N06	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439503	19
Fgaron	Clobetasolpropionat	15H26-B03	1
Heyl/Noweda	Clobetasolpropionat	15234001	2
allianz	Clobetasolpropionat	15234009	1
Caelo	Clobetasolpropionat	123645	1
Noweda	Clobetasolpropionat	15234004	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-03	9
Fagron	Clobetasolpropionat	15c23-b02-310473	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	15234003	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-03	22
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL035E12C	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	80616-1	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312355	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15439501	6
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-316615	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439502	6
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-317698	6
phönix	Clobetasolpropionat	15439503	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-316616	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439504	23
phönix	Clobetasolpropionat	15439504	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02310473	2
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15439501	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321034	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15B04316616	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15J-15-B04-316616	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602201	6
Caelo	Clobetasolpropionat	15234008	1
Caeolo/Noweda	Clobetasolpropionat	15439503	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160115CP	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160829CP	1
Symbiotica/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1408018-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106702	12
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-01	24
Noweda/ Ichthyol	Clobetasolpropionat	15439503	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106703	13
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-322020	4
Caelo	Clobetasolpropionat	15j15-b04-317698	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-01	3
Caelo	Clobetasolpropionat	15253032	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160602201	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439507	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	15439502	1
Caelo	Clobetasolpropionat	154390504	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04B12321033	1
Symbiotitica/Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
20.12.2016 Phoenix 17,49EUR	Clobetasolpropionat	15439504	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1601046-01	1
L10	Clobetasolpropionat	16106703	2
Caelo	Clobetasolpropionat	CLO024/0915	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1616703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106704	18
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801803	1
Phönix	Clobetasolpropionat	16106703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18H22-B017-328012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-02	34
Gehe	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
PhönixWE24.10.2014 EK...	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15j15-B04-317698	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321033	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325573	7
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321032	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106710	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602202	4
Phoenix	Clobetasolpropionat	16h22-b07-328012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106709	13
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4113Q-02835	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1606022-02	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325571	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	4
Noweda/EuRo	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106701	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15/15-B04-317699	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18B02325571	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLP/M/036/16C	1
Noweda/Apomix	Clobetasolpropionat	16106703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	181016709	1
Gehe	Clobetasolpropionat	16106704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	170404CP1606022-02	1
Noweda 6.4.17	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1610670	1
Phoenix WE 29.04.17 -15...	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	11
Caelo	Clobetasolpropionat	16106713	6
EuRho/Phoenix	Clobetasolpropionat	160602202	1
Gehe	Clobetasolpropionat	16106701	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-32571	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106715	9
Caelo	Clobetasolpropionat	16348001	1
Midas	Clobetasolpropionat	16106704	2
Caelo	Clobetasolpropionat	16106711	16
Caesar&Lorenz	Clobetasolpropionat	1610370	1
phönix	Clobetasolpropionat	16106704	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-330169	3
AHZ	Clobetasolpropionat	1606022	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022	3
L12	Clobetasolpropionat	16106711	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-02	5
Noweda	Clobetasolpropionat	16106720	1
Finteler Apotheke	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	2
Fagron	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1616715	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106712	3
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-332086	6
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-025349	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16106704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096702	6
Phoenix	Clobetasolpropionat	16H-B07-330169	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-01	69
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333120	3
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325572	1
Euro/ANZAG	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106720	6
GEHE	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16106720	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	170402001	7
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-331220	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333120	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	171107CP/1704020-01	1
Phönix	Clobetasolpropionat	17096706	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096706	11
Euro OTC	Clobetasolpropionat	clo-blt223/126	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15412910	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096701	8
Caeolo/Krieger	Clobetasolpropionat	17096706	3
Caelo	Clobetasolpropionat	16C18-B02-325573	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1704020-01	14
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	2
Midas	Clobetasolpropionat	17096705	1
Gehe	Clobetasolpropionat	17096705	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17096705	1
Noweda	Clobetasolpropionat	17096706	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096705	11
gehe	Clobetasolpropionat	APCLPM03616C	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333143	3
Caelo	Clobetasolpropionat	170402001	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CLO101/0417	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17096708	1
Phoenix/Cealo	Clobetasolpropionat	17096701	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340176	2
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-335335	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24B04333121	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106718	1
Gehe	Clobetasolpropionat	17096708	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-015498	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096708	10
Caelo	Clobetasolpropionat	16106719	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096709	5
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340175	5
Euro OTC	Clobetasolpropionat	EuroOTC	4
Delta	Clobetasolpropionat	17096701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO-BLT223/1216	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16353208	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-336882	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325603	14
Caelo	Clobetasolpropionat	17325602	12
Caelo	Clobetasolpropionat	1735603	1
euro AHD	Clobetasolpropionat	1704020-015592	1
Caelo	Clobetasolpropionat		1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096707	4
Caelo	Clobetasolpropionat	1704020	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17090708	1
Anzag	Clobetasolpropionat	16106703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325606	2
Caeolo	Clobetasolpropionat	17096709	1
Symbiotica / Noweda	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341742	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04	1
EuRho/Gehe	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1704020-01	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002-01	36
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341743	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325605	10
Jenne	Clobetasolpropionat	17325601	2
Caelo	Clobetasolpropionat	2x17325602	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1804002-01	2
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347992	1
L12	Clobetasolpropionat	17325602	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325601	6
Caelo	Clobetasolpropionat	18082703	7
Caelo	Clobetasolpropionat	1105044-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17E04-B02-336882	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	3
Caelo	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-344842	3
Allianz	Clobetasolpropionat	17325606	1
Caelo	Clobetasolpropionat	CLO/1191217	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04B02336882	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-345404	2
Phoenix	Clobetasolpropionat	18082703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341742	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082702	2
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18B02-344841	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02347991	1
euro AHD	Clobetasolpropionat	1804002-015788	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18082703	2
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18B02347991	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	8082703	1
Euro/ANZAG	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18/12-B02-35480	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO119/1217	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082710	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002201	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082708	7
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-345403	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082710	2
/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1804002-01	3
L10	Clobetasolpropionat	18082708	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-354809	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLO102/0518C	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-Bo2-353201	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082709	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082709	6
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-353202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CL0103/0518	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355065	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082714	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082718	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355390	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014-01	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-353202	1

- 91 374 Spektren von 644 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 519 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	620	0	107 629
Typ B	0	410	0	110 578
Typ C	0	1480	55	91 374

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,4169 % (> 96,2215 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21802	21802	0,00	20,08
21092	21092	0,00	12,01
21611	21611	0,00	16,33
22724	21092	3,82	10,57
21473	21473	0,00	16,34
21896	21896	0,00	11,93
24691	22714	6,91	16,76
22714	22714	0,00	14,30

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clonidinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20637-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clonidinhydrochlorid; Clonidini hydrochloridum; Clonidinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Clonidinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clonidinhydrochl…	`13I25-B07`	`21220`	40	`20131009`
Fagron	Clonidinhydrochl…	`14H11-B04-311163`	`21966`	60	`AR-18-FG-006797-02`
Fagron	Clonidinhydrochl…	`14H11-B04-311163`	`22967`	40	`20140929`
Fagron	Clonidinhydrochl…	`19B27-B02-361777`	`24687`	40	`20190607`
Fagron	Clonidinhydrochl…	`14H11-B04-311163`	`22967SI`	40	`20140929`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23228	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	18B12-B04-353341	24443	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	21966SI	60
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23228SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	18B12-B04-353341	24443SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	19B27-B02-361777	24687SI	40

- 110 648 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 43 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-298642	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	42

- 92 866 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	337	3	110 648
Typ C	0	43	0	92 866

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1176 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 86,0465 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21220	21966	8,09	57,24
21966	21966	0,00	65,77
22967	21966	10,91	53,79
24687	21966	11,84	53,13

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clotrimazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20000-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clotrimazol; Clotrimazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Clotrimazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	20794	40	20120322
Caelo	Clotrimazol	13184113	21087	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	21114	40	20130815

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	21207	40	20130823
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	21259	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	21264	40	20140319
Caelo	Clotrimazol	13224220	21352	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	21353	40	20130815
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229	60	20151111*
Caelo	Clotrimazol	153956	23791	40	20151215*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 829 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 350 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clotrimazol	12320815	20861	30
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	22793	40
Euro OTC	Clotrimazol	1703028	23129	40
Caelo	Clotrimazol	171116	23322	40
Caelo	Clotrimazol	17111616	23781	40
Euro OTC	Clotrimazol	1808028	24298	40
Euro OTC	Clotrimazol	1902004	24461	40
Caelo	Clotrimazol	190161	24512	40
Caelo	Clotrimazol	190162	24517	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 638 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2212 Spektren von 526 *Apo-Ident*-Kunden aus 452 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 436 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	11E17-N10	1
Fagron	Clotrimazol	11A05-N14	2
Caelo	Clotrimazol		6
Caelo	Clotrimazol	11-K21-N19	1
Gehe	Clotrimazol	1108053-01	1
Caelo	Clotrimazol	10247328	3
Fagron	Clotrimazol	11K21-N19	1
Caelo	Clotrimazol	1105014-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-01	1
Caelo	Clotrimazol	11/22-N10	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-02	1
Fagron	Clotrimazol	12A05-N10	2
Fagron	Clotrimazol	11L12-N10	4
Caelo	Clotrimazol	11305506	2
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	700135	2
phönix	Clotrimazol	11305513	1
Euro OTC	Clotrimazol	1209211276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040	1
Fagron	Clotrimazol	12E02-N12	8
Caelo	Clotrimazol	12159902	11
Fagron	Clotrimazol	12a05-n10	1
Phoenix	Clotrimazol	12A05-N10	1
Caelo	Clotrimazol	11305513	7
Fagron	Clotrimazol	20111018	2
Caelo	Clotrimazol	20111115	1
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-01	1
Caelo	Clotrimazol	12159904	2
Fagron	Clotrimazol	12I21N04	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-02	8
EuRho	Clotrimazol	1108053-02	1
Sanacorp	Clotrimazol	12159902	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	7
Caelo	Clotrimazol	11305511	1
Caelo	Clotrimazol	12159911	2
Fagron	Clotrimazol	20151112-3	1
Fagron	Clotrimazol	12e02-N12	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-03	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Clotrimazol	1203040-03	1
Caelo	Clotrimazol	12159916	6
Noweda	Clotrimazol	1203040-03	2
Caelo	Clotrimazol	12E02-N12	2
Fagron	Clotrimazol	12/21-N04	3
Fagron	Clotrimazol	C22H17CIN2	1
Fagron	Clotrimazol	11G15-N10	1
Caelo	Clotrimazol	12159913	9
Fagron	Clotrimazol	12l21-N04	1
Fagron	Clotrimazol	12F02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	12E30-N07	11
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-01	1
Fagron	Clotrimazol	20120603	3
Caelo	Clotrimazol	12320807	4
Fagron	Clotrimazol	12/21-N01	5
Caelo	Clotrimazol	12320805	3
Fagron	Clotrimazol		2
Fagron	Clotrimazol	1221n04	1
Caelo	Clotrimazol	20111018	1
Caelo	Clotrimazol	700135-0006	1
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-01	23
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	7
Euro OTC	Clotrimazol	3912E-01276	1
Fagron	Clotrimazol	9041304	1
Noweda	Clotrimazol	20111115	1
Fagron	Clotrimazol	4812E-01276(NP)	1
Caelo	Clotrimazol	12320809	4
Caelo	Clotrimazol	12320808	11
Caelo	Clotrimazol	1259913	1
Caelo	Clotrimazol	1234567	1
EUro/AHD	Clotrimazol	1210039-01	2
Fagron	Clotrimazol	13C25-N10	9
Caelo	Clotrimazol	12E30-N07	1
Euro OTC	Clotrimazol	110501402	1
EuRho	Clotrimazol	1203040-02	2
Fagron	Clotrimazol	1221N04	1
Euro OTC	Clotrimazol	2313M01276	1
Caelo	Clotrimazol	12I21-N04	1
Caelo	Clotrimazol	12320806	2
Caelo	Clotrimazol	12B27-N05	2
Fiebig 10.06.13 ek: 8,58EUR	Clotrimazol	12E30-N07	1
Fagron	Clotrimazol	12I16-N04	1
Fagron	Clotrimazol	12K15-N01	1
Caelo	Clotrimazol	12320813	2
Fischar/Gehe	Clotrimazol	20111018	1
Caelo	Clotrimazol	12320814	9
Sanacorp	Clotrimazol	12320814	1
EuRho	Clotrimazol	1203040-03	1
Caelo	Clotrimazol	13148007	1
Caelo	Clotrimazol	13184103	8
Caelo	Clotrimazol	26071305	1
Caelo	Clotrimazol	1882321	1
Fagron	Clotrimazol	12B27-N05	2
Gehe	Clotrimazol	12/21-N01	1
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	12320814	1
Sanacorp	Clotrimazol	1230805	1
Euro OTC	Clotrimazol	12082013C	1
Euro OTC	Clotrimazol	121003901	2
Caelo	Clotrimazol	12320815	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	1210039-01	1
Phönix	Clotrimazol	13C25-N10	1
Sanacorp	Clotrimazol	13184105	1
Caelo	Clotrimazol	1210039-01	1
Caelo	Clotrimazol	13184105	12
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-02	19
AHD	Clotrimazol	13184105	1
Gehe	Clotrimazol	11K21-N19	1
Europ Ots Pharma	Clotrimazol	13184105	1
Caelo	Clotrimazol	11305507	1
Caelo	Clotrimazol	13184111	6
Caelo	Clotrimazol	13224201	21
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	13184111	1
Caelo	Clotrimazol	13184113	2
Caelo	Clotrimazol	311111	1
Caelo	Clotrimazol	1210030-02	1
Caelo	Clotrimazol	131841111	1
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	37
Bombastus	Clotrimazol	12320815	1
EuRho	Clotrimazol	1306036-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	120304002	1
Euro OTC	Clotrimazol	21122013A	1
Caelo	Clotrimazol	1306036-01	3
Gehe	Clotrimazol	1306036-01	2
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	13224201	3
Caelo	Clotrimazol	13224210	10
Caelo	Clotrimazol	PC85	1
Sino Phyto	Clotrimazol	13224210	2
Caelo	Clotrimazol	1322401	1
Caelo	Clotrimazol	13224211	5
Noweda	Clotrimazol	13224201	1
Caelo	Clotrimazol	11081201	1
PHOENIX am 22.01.2014	Clotrimazol	1306036-01	1
Caelo	Clotrimazol	13224212	8
Euro OTC	Clotrimazol	1306306-01	1
Fagron	Clotrimazol	13224201	1
Euro OTC	Clotrimazol	130636-01	2
EuRho/Phönix	Clotrimazol	1210039-2	1
Euro OTC	Clotrimazol	130603601	3
europharma	Clotrimazol	1306036-01	1
Caelo	Clotrimazol	412091-2-P	1
EuRho	Clotrimazol	1210039-02	2
Sanacorp	Clotrimazol	13224214	2
Caelo	Clotrimazol	13224214	8
Caelo	Clotrimazol	13224216	9
Euro OTC	Clotrimazol	1314Q1276	1
Caelo	Clotrimazol	13224204	2
Caelo	Clotrimazol	1309034-C1	1
Gehe	Clotrimazol	13224216	1
Caelo	Clotrimazol	156546	1
Euro OTC	Clotrimazol	15042014C	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	7
Caelo	Clotrimazol	132234216	1
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1210039-02	1
Caelo	Clotrimazol	13224220	6
Caelo	Clotrimazol	13224217	7
Caelo	Clotrimazol	415050-2-P	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-01	19
Fagron	Clotrimazol	14C04B32291657	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291168	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	13324204	1
	Clotrimazol	14C04-B30-291661	1
Sanacorp	Clotrimazol	105/AKD1	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291656	9
Fagron	Clotrimazol	1309034-01	3
Noweda	Clotrimazol	13224217	1
Caelo	Clotrimazol	1306036	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-02	18
Caelo	Clotrimazol	13224215	3
Euro OTC	Clotrimazol	20130512	1
Caelo	Clotrimazol	160614	1
	Clotrimazol	1306036-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	15072014A	1
Vdl 14.07.14	Clotrimazol	13224225	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291166	3
Caelo	Clotrimazol	13224218	11
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291167	5
Euro OTC	Clotrimazol	130903401	4
Phoenix	Clotrimazol	13224215	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	1309034-01	1
Apomix	Clotrimazol	14B05-B36	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1307/0065A	2
Caelo	Clotrimazol	13224225	2
Caelo	Clotrimazol	13224221	2
Caelo	Clotrimazol	418072-1-P	1
EuRho	Clotrimazol	1309034-02	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-b30-291656	1
Audor Pharma	Clotrimazol	AP1306036-01C	1
Caelo	Clotrimazol	13224219	6
Euro OTC	Clotrimazol	2214A-01276	1
Caelo	Clotrimazol	14144905	17
Caelo	Clotrimazol	130603601	1
Euro OTC	Clotrimazol	1306036	1
Sanacorp	Clotrimazol	14144905	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034	1
Caelo	Clotrimazol	1309034-02	2
Caelo	Clotrimazol	132243218	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-B36-291167	1
Fagron	Clotrimazol	14b05b36291166	1
Fagron	Clotrimazol	14223201	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294939	6
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293543	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293544	5
Caelo	Clotrimazol	14144912	2
Caelo	Clotrimazol	14144911	12
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-291660	1
eurho	Clotrimazol	1309034-02	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	6
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-01	26
Euro OTC	Clotrimazol		3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293542	3
Fagron	Clotrimazol	14b05-b36-291166	1
Gehe	Clotrimazol	1309034-01	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35	2
Euro OTC	Clotrimazol	22122014B	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B30-291656	2
Caelo	Clotrimazol	Fagron	1
Euro OTC	Clotrimazol	14C04-B31-291660	1
Phoenix 23.10.14 5,50	Clotrimazol	1309034-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309054-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291661	2
Caesar&loretz,Phoenix	Clotrimazol	14144912	1
Caelo	Clotrimazol	14144918	11
Phoenix	Clotrimazol	1309034-02	1
Sanacorp	Clotrimazol	13224219	1
Euro OTC	Clotrimazol	140927-01	1
Caelo	Clotrimazol	14144917	5
Euro OTC	Clotrimazol	1409027	6
Caelo	Clotrimazol	14337801	11
Caelo	Clotrimazol	14144913	2
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1409027-01	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291165	2
EuRho	Clotrimazol	1409027-01	1
Gehe	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Caelo	Clotrimazol	14337802	7
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-2991166	1
A.H.D.	Clotrimazol	14337801	1
Fagron	Clotrimazol	14337801	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02	35
Fagron	Clotrimazol	14B05B36291167	1
Caelo	Clotrimazol	14144914	8
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294951	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-294939	1
Anzag	Clotrimazol	14C04-B30-2916618	1
sanacorp	Clotrimazol	14144918	1
Euro OTC	Clotrimazol	14144914	1
Euroo / Phönix	Clotrimazol	1409027-02	3
Euro OTC	Clotrimazol	21052015B	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294932	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299954	4
Euro OTC	Clotrimazol	140902702	1
Caelo	Clotrimazol	1409027-02	2
Caelo	Clotrimazol	14337807	9
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-293544	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294935	4
VDL;11.06.15;27,90EUR	Clotrimazol	14337807	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294940	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299960	6
Caelo	Clotrimazol	14337812	6
Caelo	Clotrimazol	14B05-B35	1
Caelo	Clotrimazol	14337811	4
Noweda 07.07.2015	Clotrimazol	14144913	1
Fagron	Clotrimazol	14E26-B02	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291167	1
Fagron	Clotrimazol	14C04B31	1
Caelo	Clotrimazol	143337811	1
Fagron	Clotrimazol	14B05B35294935	1
Phoenix	Clotrimazol	14337812	1
Noweda	Clotrimazol	1409027-02	1
Noweda	Clotrimazol	14337801	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299942	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299941	2
Oberlinden Apotheke	Clotrimazol	201401300378	2
Caelo	Clotrimazol	14337809	13
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02Mg10g	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-03	19
Caelo	Clotrimazol	14337815	9
Fagron	Clotrimazol	1409027-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299943	6
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	14337807	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-b31-299954	2
Caelo	Clotrimazol	14C04B31-299954	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-299941	1
Caelo	Clotrimazol	1409027-03	3
Caelo	Clotrimazol	14337813	6
Caello/Anzag	Clotrimazol	14337815	1
Phönix Gotha	Clotrimazol	14337811	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299944	2
Caelo	Clotrimazol	14337816	14
Fagron	Clotrimazol	14C04-B312-299959	1
Gehe	Clotrimazol	14337815	2
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-04	27
Caelo	Clotrimazol	14c04-B31	1
AHD/Hedinger	Clotrimazol	14337807	1
Bombastus	Clotrimazol	Validierungsmessung	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299959	2
Caelo	Clotrimazol	1437816	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06	1
EuroTOC / Noweda	Clotrimazol	1409027-03	1
Noweda	Clotrimazol	1409027	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311055	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-294935	1
Noweda	Clotrimazol	14337816	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Gehe	Clotrimazol	1409027-02	1
Caelo	Clotrimazol	14337814	8
Fagron	Clotrimazol	12E30-N02	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311054	4
Caelo	Clotrimazol	14337817	14
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1409027-03	1
Caelo	Clotrimazol	14337829	16
Sanacorp	Clotrimazol	14337817	1
Caelo	Clotrimazol	17011601	1
Caelo	Clotrimazol	14337824	3
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-01	45
Anzag	Clotrimazol	15G14-B06	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311057	1
Caelo	Clotrimazol	1409027-04	1
Fagron	Clotrimazol	15G14B06311054	1
Caesar&Loretz GmbH	Clotrimazol	14337814	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Caelo	Clotrimazol	14337818	10
Euro OTC	Clotrimazol	151000-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	15010003-01	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311100	9
Euro OT/Gehe	Clotrimazol	1409027-03	2
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311785	2
Noweda	Clotrimazol	1510003-01	2
Caelo	Clotrimazol	310316-5-461	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311103	5
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311507	5
Euro	Clotrimazol	1510003-01	2
Caelo	Clotrimazol	14337828	7
Caelo	Clotrimazol	14337827	10
Euro OTC	Clotrimazol	140902703	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-Bo5-311101	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Clotrimazol	14337818	1
Fagron	Clotrimazol	14337818	1
Caelo	Clotrimazol	14337832	1
Caelo	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Caelo	Clotrimazol	15395602	15
Caelo	Clotrimazol	14337819	6
apomix/Phönix	Clotrimazol	15G14-B05-311103	3
Caelo	Clotrimazol	14337830	2
Caelo	Clotrimazol	1510003-01	4
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06	1
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1510003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000301	2
Euro OTC	Clotrimazol	140927-02	1
Fagron	Clotrimazol	1510003-01	1
Caelo	Clotrimazol	15395604	13
wepa/Sanaco	Clotrimazol	14337819	1
Fagron	Clotrimazol	2616A-01276	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311506	4
Euro OTC	Clotrimazol	1605003C	1
Euro OTC	Clotrimazol	16B11-B04-320088	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311056	1
Caelo	Clotrimazol	153965604	1
Caelo	Clotrimazol	15395613	8
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-02	18
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05	4
Euro OTC	Clotrimazol	151003-01	1
Klenk	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Caelo	Clotrimazol	15395603	9
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Caelo	Clotrimazol	15395605	11
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-320088	5
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-31105	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-01	53
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291168	1
Caelo	Clotrimazol	141104C	1
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1510003-02	1
Gehe	Clotrimazol	15G14-B05	1
Caelo	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Caelo	Clotrimazol	15395611	8
Anzag	Clotrimazol	15395610	1
Caelo	Clotrimazol	15395614	8
Caesar u Loretz	Clotrimazol	15395613	1
Euro OTC	Clotrimazol	160704601	5
Caelo	Clotrimazol	1539613	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321598	9
Caelo	Clotrimazol	15395615	3
Caelo	Clotrimazol	1607046-01	5
Hedinger/Alliance H.	Clotrimazol	15395617	1
Caelo	Clotrimazol	15295603	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311102	3
Caelo	Clotrimazol	15395617	8
Caelo	Clotrimazol	15395618	14
Caelo	Clotrimazol	16051913	1
AHD 27.10 Ek.7,07	Clotrimazol	1607046	1
Caelo	Clotrimazol	16E20-B10	2
Caelo	Clotrimazol	16B09B06311506	1
Bombastus	Clotrimazol	1607046-01	2
WE Phönix.01.12.2016 ...	Clotrimazol	15395618	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321597	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	16234503	12
Fagron	Clotrimazol	14337827	1
Caelo	Clotrimazol	15395610	5
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-324555	2
Gehe	Clotrimazol	16E20-B10-321598	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	AP1510003-01C	1
caesar&loretz GmbH,Phön...	Clotrimazol	15395614	1
Euro OTC	Clotrimazol	1609046-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	16074046-01	1
Caelo	Clotrimazol	16234504	9
Caelo	Clotrimazol	AP1510003-01C	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-326010	3
Caesar & Loretz	Clotrimazol	16234504	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-32197	1
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-322393	1
Euro OTC	Clotrimazol	H20160502	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/00227A	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-0	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-02	25
Caelo	Clotrimazol	16234505	17
Phönix	Clotrimazol	16234505	1
Caesar u Loretz	Clotrimazol	16234501	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Klosterring	Clotrimazol	6234505	1
Noweda	Clotrimazol	15G14-B05-316483	2
Fagron	Clotrimazol	160704602	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607064-01	1
Caelo	Clotrimazol	16234501	7
Phönix	Clotrimazol	15395618	1
GEHE	Clotrimazol	1607046-02	1
Caelo	Clotrimazol	1623455	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234511	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/0027A	2
Caelo	Clotrimazol	160704601	1
Caelo	Clotrimazol	15395623	2
Caelo	Clotrimazol	16234511	13
Noweda/Apomix	Clotrimazol	15G14-B05-311100	1
apo ident	Clotrimazol	1607046-02	1
Euro	Clotrimazol	160704601	1
Caelo	Clotrimazol	16234513	14
Caelo	Clotrimazol	1607046-02	4
Euro/Noweda	Clotrimazol	1510003-02	1
Caelo	Clotrimazol	16234502	4
Gehe	Clotrimazol	16234513	1
Fargon	Clotrimazol	16234511	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234504	1
Caelo	Clotrimazol	16234509	9
Fagron	Clotrimazol	20170427Ma9	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	1
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-327611	2
Euro OTC	Clotrimazol	160704602	1
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234501	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/160/00058	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234505	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-01	62
Noweda	Clotrimazol	16234511	1
Fargron / Noweda	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Caelo	Clotrimazol	16234506	1
Alliance/Euro	Clotrimazol	1703028-01	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-327349	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	170615C/1703028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302801	6
Fagron	Clotrimazol	1703028-01	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04332114	2
Caelo	Clotrimazol	16234523	1
Caelo	Clotrimazol	16234512	12
phönix	Clotrimazol	16B11-B04-327611	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-330216	5
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016CC	2
Sanacorp	Clotrimazol	16E20-B10-327349	1
EuRho/ Phoenix	Clotrimazol	160704602	1
phoenix	Clotrimazol	16234512	1
Caelo	Clotrimazol	1170717	1
Euro OTC	Clotrimazol	20160801	3
Caelo	Clotrimazol	1703028-01	3
Sanacorp	Clotrimazol	15g14-b05-311100	1
Caelo	Clotrimazol	20160801	2
L12	Clotrimazol	16234512	1
Caelo	Clotrimazol	162345135319	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329385	3
Caelo	Clotrimazol	16234520	14
EuRho / Phoenix	Clotrimazol	1703028-01	1
GEHE	Clotrimazol	16234513	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329385	1
Fagron	Clotrimazol	3716Q-01276	1
Caelo	Clotrimazol	170302801	2
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Clotrimazol	16234509	1
Delta	Clotrimazol	1607046-01	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329386	2
phönix	Clotrimazol	16234512	1
Noweda	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1
Euro OTC	Clotrimazol	17053183	1
Caelo	Clotrimazol	17053186	1
Caelo	Clotrimazol	16234517	4
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234509	1
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-325221	1
Noweda	Clotrimazol	16234517	2
Anzag	Clotrimazol	1703028-01	1
Fagron	Clotrimazol	16234521	1
Fragron/noweda	Clotrimazol	CLT/1601/0005B	1
Caelo	Clotrimazol	16234521	5
Caelo	Clotrimazol	16234522	7
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016C	1
Caelo	Clotrimazol	16234525	2
Klosterring	Clotrimazol	16234512	1
Phönix WE:23.10.17 EK:...	Clotrimazol	16234521	1
Caelo	Clotrimazol	2217Q-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	17A021	1
Caelo	Clotrimazol	17111604	5
Caelo	Clotrimazol	17111603	3
Sanacorp	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Caelo	Clotrimazol	1711604	2
Caelo	Clotrimazol	17111605	11
Fagron	Clotrimazol	20171127Ma1	1
Caeolo/Gehe	Clotrimazol	16234521	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/150570016b	1
Caelo	Clotrimazol	17111601	6
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-337573	3
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-338283	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	5117E-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	30
Fagron	Clotrimazol	17A19-SB04-332097	1
Caelo	Clotrimazol	17111606	11
Caelo	Clotrimazol	1711603	2
p&m cosmetics/gehe	Clotrimazol	16J07-B02-335773	2
Caelo	Clotrimazol	1711161	1
EuRho/Sanacorp	Clotrimazol	16234522	1
Cealo	Clotrimazol	17111612	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-334768	1
Caelo	Clotrimazol	17111612	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02	1
Caelo	Clotrimazol	17111616	11
Hedinger/Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	150003-02	1
Caelo	Clotrimazol	17111613	18
GEHE	Clotrimazol	177111613	1
L12	Clotrimazol	17111606	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340511	2
Sanacorp	Clotrimazol	16J07-B02-338283	1
Caelo	Clotrimazol	1711606	1
Euro OTC	Clotrimazol	17111606	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-03	25
Caelo	Clotrimazol	1711816	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	1
Caelo	Clotrimazol	1711613	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-338577	2
Caelo	Clotrimazol	17111615	12
Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
Noweda	Clotrimazol	17111608	1
Noweda/Fargon	Clotrimazol	17A19-B04-336568	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Caelo	Clotrimazol	162345225555	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02330236	1
Phoenix	Clotrimazol	17111601	1
Eurho	Clotrimazol	1703028-02	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340513-201	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-335773	1
Caelo	Clotrimazol	17111617	2
Klosterring	Clotrimazol	17111615	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	17111604	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340513	3
Fagron	Clotrimazol	17360201	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302803	1
EuRho/Kehr	Clotrimazol	1703028-02	1
Caelo	Clotrimazol	17111608	9
AHD	Clotrimazol	1703028-03	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345044	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344816	1
Caelo	Clotrimazol	17360202	14
Fagron	Clotrimazol	16607-B02-333606	1
Caelo	Clotrimazol	17360201	14
Euro OTC	Clotrimazol	17360201	1
Caelo	Clotrimazol	14337824NP	1
Caelo	Clotrimazol	1703028-03	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-341842	1
Sanacorp	Clotrimazol	17360203	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345045	1
Caelo	Clotrimazol	17/25-B06-345048	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	171113608	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345407	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-333606	2
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-336568	1
Caelo	Clotrimazol	17260204	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344818	5
Sanacorp	Clotrimazol	17360201	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-344819	1
Caelo	Clotrimazol	17360204	7
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-347864	4
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-347865	4
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344817	3
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-335773	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-347476	2
Caelo	Clotrimazol	170302803	1
Caelo	Clotrimazol	17360203	5
Caelo	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-348429	2
Bombastus	Clotrimazol	17360203	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-349161	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/1711/0077A	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Caelo	Clotrimazol	18147203	13
Caelo	Clotrimazol	18147206	1
Caelo	Clotrimazol	18147103	9
L12	Clotrimazol	17360204	1
Caelo	Clotrimazol	18147101	11
Cealo/GEHE	Clotrimazol	18147101	2
Fagron	Clotrimazol	1A1-B05-34765	1
Jenne	Clotrimazol	18147103	1
Fagron	Clotrimazol	18a18-b05-348429	1
Caelo	Clotrimazol	181471035763	1
Fagron	Clotrimazol	700120-0003	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028-01	32
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302802	1
euro//Noweda	Clotrimazol	1808028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	180802801	2
Kehr	Clotrimazol	1808028-01	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350778	4
Fargon/Phönix	Clotrimazol	18147103	1
Caelo	Clotrimazol	18147208	1
Caelo	Clotrimazol	1808028-01	1
Fragron/noweda	Clotrimazol	17A19-B04	1
Euro OTC	Clotrimazol	41(1808028-01)	1
Sanacorp	Clotrimazol	18147102	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-353348	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-349662	1
Caelo	Clotrimazol	18147102	4
Euro OTC	Clotrimazol	160802801	1
Fagron	Clotrimazol	700135-0003	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028	1
Fagron	Clotrimazol	16J07B02341842	2
Euro OTC	Clotrimazol	180002801	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350780	2
AHD	Clotrimazol	1808028-01	1
Caelo	Clotrimazol	18147210	8
Euro OTC	Clotrimazol	180802802	2
Sanacorp	Clotrimazol	18147212	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028-02	17

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-352115	2
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-352114	2
Caelo	Clotrimazol	18147211	5
Caelo	Clotrimazol	18081408	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-352708	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350781	1
Caelo	Clotrimazol	18147212	3
Audor Pharma	Clotrimazol	1703/0016CC	1
Gatt-Koller	Clotrimazol	201714s9	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147216	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06352708	1
Henry Lamotte oils GmbH	Clotrimazol	18147203	1
Euro OTC	Clotrimazol	1902004-01	3
AHD	Clotrimazol	1902004-01	1
Fagron	Clotrimazol	18A18B05	1
Gatt-Koller	Clotrimazol	1801870	1
Caelo	Clotrimazol	18147216	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016105	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359532	1
Euro OTC	Clotrimazol	190200401	1
Euro OTC	Clotrimazol	192004-01	1
Caelo	Clotrimazol	19016105	1
Fagron	Clotrimazol	18A18B05352114	1
Caelo	Clotrimazol	19016108	1

- 90 697 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 385 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	107 829
Typ B	0	350	0	110 638
Typ C	0	2198	14	90 697

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,3671 % (> 99,2315 %)

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20794	22229	3,49	37,99
21087	23791	3,10	36,10
21114	23791	2,60	35,17
21207	22229	6,28	33,99
21259	22229	6,56	37,29
21264	22229	4,25	34,48
21352	22229	4,24	34,89
21353	22229	4,33	34,39
22229	22229	0,00	36,54
23791	23791	0,00	35,47

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Coffein**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20962-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Coffein; Coffeinum; Koffein

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Coffein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Coffein	1211012-01	20962	40	1412248
Caelo	Coffein	12317911	21089	40	20121113
Caelo	Coffein	12317911	21205	40	20121113

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Coffein	13233105	21456	60	20131008
Caelo	Coffein	13233104	21548	60	20131008
Euro OTC	Coffein	1808017	24199	40	20180905*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Coffein	1603009	22517	40
Caelo	Coffein	15082303	22823	40
Euro OTC	Coffein	1703006	23140	40
Euro OTC	Coffein	1907006	24784	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 149 Spektren von 91 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 55 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Coffein	11076807	2
Caelo	Coffein	12093410	2
Caelo	Coffein	12317904	2
Caelo	Coffein	9301807	1
Caelo	Coffein	12317902	1
EUro/AHD	Coffein	121012-01	1
Caelo	Coffein	12093418	2
Euro OTC	Coffein	1211012-01	1
Euro OTC	Coffein	1211012-02	1
Caelo	Coffein	12317906	1
Euro OTC	Coffein	1307049-01	5
Caelo	Coffein	12317909	7
EUro/AHD	Coffein	1307049-01	1
Caelo	Coffein	12317914	2
Gatt-Koller / Phoenix	Coffein	5898/12135213	2
Euro OTC	Coffein	26081406	1
Noweda	Coffein	1404026-01	1
Caelo	Coffein	13233105	4
Caelo	Coffein	3212E-01281	1
Caelo	Coffein	12093402	2
Euro OTC	Coffein	1109017-01	1
Caelo	Coffein	13233111	5
Euro OTC	Coffein	1411015-01	4
Euro OTC	Coffein	325241AX20	1
Caelo	Coffein	1211012-01	1
Caelo	Coffein	15054704	2
ACM	Coffein	KNC1294J14	2
Euro OTC	Coffein	1503020-01	6
Caelo	Coffein	1503020-01	2
Caelo	Coffein	15054709	1
Fagron	Coffein	15H11-B02	1
Euro OTC	Coffein	1503020-02	8
Reagenz	Coffein		1
Caelo	Coffein	15082311	1
Euro OTC	Coffein	160300901	2
Euro OTC	Coffein	1603009-01	2
Caelo	Coffein	15375006	2
Euro OTC	Coffein	291001903	2
Caelo	Coffein	15375007	2
Euro OTC	Coffein	1603009-02	3
Phönix	Coffein	1603009-02	1
Caelo	Coffein	11111111	1
Euro OTC	Coffein	1703006-01	15
Caelo	Coffein	15375012	4
Euro/Noweda	Coffein	1703006-01	1
Euro OTC	Coffein	1603009/01	1
Caelo	Coffein	15082315	1
Caelo	Coffein	15372012	1
Euro OTC	Coffein	16462119	1
Merck	Coffein	MerckReagenziensatz	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Coffein	17173704	4
Caelo	Coffein	17173707	1
Caelo	Coffein	18011901	4
Euro OTC	Coffein	1703006-02	2
Caelo	Coffein	18011902	2
Caelo	Coffein	1703006-01	3
Caelo	Coffein	18011906	3
Caelo	Coffein	18077906	1
EuRho	Coffein	17030006-02	2
Caelo	Coffein	18011911	2
Euro OTC	Coffein	1808017-01	2
Caelo	Coffein	18011915	4
Caelo	Coffein	1808017-01	1
Euro OTC	Coffein	180881701	1
Gatt-Koller	Coffein	1803747	1

- 92 760 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 772 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	149	0	92 760

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 95,9732 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20962	20962	0,00	74,71
21205	24199	2,36	77,49
21089	24199	2,85	77,60
21456	24199	4,45	75,95
21548	20962	4,90	70,25
24199	24199	0,00	80,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Colecalciferol-Trockenkonzentrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20921-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colecalciferol-Trockenkonzentrat; Cholecalciferoli pulvis; Cholecalciferolum pulveratum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colecalciferol-T…	`1210051-01`	20921	40	1403341
Euro OTC	Colecalciferol-T…	`1304016-02`	21240	40	20130425
Euro OTC	Colecalciferol-T…	`1502021-01`	21914	60	20150309

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1508032	21949	60	20150901*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1602019	22504	40	20160307*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1608002	22749	40	20160824*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1701053	23007	40	20170208*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1707027	23740	40	20171020*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1802014	23944	40	20180223*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1801038	23965	40	20180206*
Euro OTC	Colecalciferol-T…	1906009	24603	40	20190619*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 107 769 Spektren aus insgesamt 1891 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1806003	24158	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1812010	24416	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1901050	24458	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 90 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1012025-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1210051-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	L1403012-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1502021-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1508032-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1602019-01	1
Caelo	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1602019-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1701053-01	11
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	150803201	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	170153-01	5
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1707027-01	17
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1801038-01	4
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1802014-01	16
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzen…	1806003-01	28

- 92 819 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 816 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	107 769
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	90	0	92 819

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)

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
20921	20921	0,00	33,43
21240	23007	7,28	33,61
23007	23007	0,00	33,19
23944	23944	0,00	28,90
23965	23965	0,00	29,34
24603	24603	0,00	32,25
21914	21949	1,71	18,78
21949	21949	0,00	18,90
22504	22504	0,00	19,57
22749	22749	0,00	19,85
23740	23740	0,00	18,90

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Colistinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20318-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colistinsulfat; Colistini sulfas; Colistinum sulfuricum; Polymyxin E sulfat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Colistinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	20915	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	21209	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	14E02-B03	21346	40	1501654

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	21619	60	1508600
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	21852	60	20150817*
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	22371	60	20160307*
Euro OTC	Colistinsulfat	1606008	22695	40	20160704*
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01-324216	22973	40	20160706
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	22974	40	20160418
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	23026	40	20160627
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	23027	40	20160418

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 749 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 205 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Colistinsulfat	1406002-01	21700	45
Euro OTC	Colistinsulfat	1709009	23616	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1710041	23866	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1905016	24769	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1908007	24836	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 783 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colistinsulfat	`1507044-01`	1
Fagron	Colistinsulfat	`15E15-B01-315340`	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	`APKB-CS-1601026C`	1
Caelo	Colistinsulfat	`1602021-01`	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	`APKB-CS-1603034C`	2
Fagron	Colistinsulfat	`16F03-B01`	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	`APKB-CS-1610012C`	1

- 92 901 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 822 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	107 749
Typ B	0	205	0	110 783
Typ C	0	8	0	92 901

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0732 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20915	22371	2,37	22,00
21209	21619	3,17	26,27
21619	21619	0,00	24,03
21852	21852	0,00	24,89
22973	21852	1,28	24,83
22695	22695	0,00	28,93
22371	22371	0,00	21,63
23026	21346	13,15	21,98
21346	21346	0,00	22,27
22974	21852	7,86	23,28
23027	21346	9,89	22,81

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cyanocobalamin / Ethinylestradiol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20950-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyanocobalamin / Ethinylestradiol; Aethinyloestradiolum; Cyanocobalamin; Cyanocobalaminum; Ethinylestradiol; Ethinylestradiolum; Vitamin B12

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethinylestradiol	`13I09-N04`	`20950`	40	`1402058`
Caelo	Cyanocobalamin	`13342803`	`21299`	40	`AR-15-FG-005429-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479	60	AR-15-FG-014917-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635	60	AR-15-FG-005214-01
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705	55	1507109
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872	60	0000010479
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958	60	20140708
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441	60	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536	30	20160509*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1812011	24465	40	20190205*
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	24584	40	20180810
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI	30	AR-15-FG-014917-01
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI	56	1507109
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI	45	0000010479
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI	60	20140708
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI	60	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI	30	20160509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1006 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Ethinylestradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 107 243 Spektren aus insgesamt 1891 Chargen von 387 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 313 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Ethinylestradiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	09351704	20858	40
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075	40
Caelo	Cyanocobalamin	16015411	23761	40
Caelo	Cyanocobalamin	162215	23790	40
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI†	30
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958SI	43
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI†	10
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075SI	30
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	24584SI	40

- 110 675 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 793 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 26 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Ethinylestradiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethinylestradiol	13G03-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	14e15b03296049	1
Fagron	Ethinylestradiol	84100720	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-333326	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-320666	1
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-351832	2
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-353920	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Cyanocobalamin	9324102	1
Euro OTC	Cyanocobalamin	5061204	1
Caelo	Cyanocobalamin	9373503	2
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324113	1
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	2
Caelo	Cyanocobalamin	9351704	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324102	1
Fagron	Cyanocobalamin	13124-B01-292062	1
Fagron	Cyanocobalamin	15H31-B02-315113	1
Fagron	Cyanocobalamin	17A27-B04-339672	1
Caelo	Cyanocobalamin	1604017-01	1
Fagron	Cyanocobalamin	17A27-B04	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.

- 92 883 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 696 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	954	52	107 243
Typ B	0	289	24	110 675
Typ C	0	19	7	92 883

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	94,8310 % (> 94,5328 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	92,3323 % (> 91,3738 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	73,0769 % (> 61,5385 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21635	21635	0,00	16,76
21867	21867	0,00	14,87
21872	21872	0,00	21,48
24465	24465	0,00	24,52
24584	20950	10,57	21,92
20950	20950	0,00	20,82

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21916	21705	8,60	20,22
21958	21705	4,61	21,77
22441	22441	0,00	26,79
22536	22536	0,00	28,76
21299	21299	0,00	16,71
21479	21479	0,00	17,46
21705	21705	0,00	21,88

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cyproteronacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20593-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetas; Cyproteronum aceticum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	21262	40	1501534
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985	75	1602654
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665	40	20150921

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875	40	20161201*
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238	40	20170501
Audor	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988	40	20140617
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	24317	40	20181108*
Audor	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	24814	40	20181213
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238SI	20	20170501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 375 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 874 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 286 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	24289	40
Euro OTC	Cyproteronacetat	1903011	24609	40
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985SI	23
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665SI	33
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875SI	30
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988SI	20
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	24289SI	20
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	24317SI	20
Euro OTC	Cyproteronacetat	1903011	24609SI	20
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	24814SI	40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 702 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 42 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	12F25-N09	3
Fagron	Cyproteronacetat	12D02-N13	1
Fagron	Cyproteronacetat	B0392/110020	3
Fagron	Cyproteronacetat	12L19-N05	3
Fagron	Cyproteronacetat	12J24-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	13/09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	13/16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	8B11-N06	1
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	13j16n04	1
Fagron	Cyproteronacetat	13j16-no4	1
Caelo	Cyproteronacetat	13j16-n04	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	1
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-315381	2
Fagron	Cyproteronacetat	EU-CPA-170301	1
Fagron	Cyproteronacetat	16K09-B04-329037	1
Ebert-Jacobi	Cyproteronacetat	16K09-B04-329036	1
Caelo	Cyproteronacetat	17D11-B07-334581	3
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-338440	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	cpa140201cp	1
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-336729	2
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07	1
Sanacorp	Cyproteronacetat	18B05-B05-346307	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	3
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352307	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	X03-181002-m0C	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-355388	1

- 92 867 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 801 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	375	0	107 874
Typ B	0	266	20	110 702
Typ C	0	30	12	92 867

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	93,0070 % (> 91,9580 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	71,4286 % (> 64,2857 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22875	22875	0,00	43,87
23238	24317	1,62	38,79
21262	21262	0,00	41,44
23988	21985	1,78	38,05
24317	24317	0,00	39,79
24814	21985	2,54	41,40
21985	21985	0,00	36,72
22665	21985	2,25	38,34

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cystin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20515-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cystin; Cystinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Cystin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cystin	1307052-01	21328	40	20130918
Euro OTC	Cystin	1408016-01	21715	60	20140911
Euro OTC	Cystin	1603010	22523	40	20160406*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cystin	1610013	22863	40	20161110*
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	23767	40	20150616
Euro OTC	Cystin	1801016	23879	40	20180126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cystin	1811005	24332	40
Euro OTC	Cystin	1904022	24617	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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

- 12 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cystin	1207013-01	2
Euro OTC	Cystin	2081301	1
Euro OTC	Cystin	1204090	1
Fagron	Cystin	12D26-B04-285823	2
Euro OTC	Cystin	26081408	1
Euro OTC	Cystin	3021502	1
Euro OTC	Cystin	30041809	1
Euro OTC	Cystin	1801016-01	2
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	1

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	12	0	92 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

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

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

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21328	22523	3,04	50,04
21715	22523	3,64	49,93
22523	22523	0,00	50,30
22863	22863	0,00	50,56
23767	23879	5,92	50,24
23879	23879	0,00	50,39

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dapson**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22489-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dapson; Dapsonum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Dapson* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dapson	160735	22489	60	20160405*
Caelo	Dapson	170311	23301	39	20170221*
Caelo	Dapson	191135	24727	40	20190726*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 110 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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	Dapson	16073502	22577	40
Caelo	Dapson	16073502	22736	40
Caelo	Dapson	182792	24400	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	108 110
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	0	0	92 909

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22489	22489	0,00	56,85
23301	23301	0,00	62,41
24727	24727	0,00	65,83

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dequaliniumchlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20350-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dequaliniumchlorid; Dequalinii chloridum; Dequalinium chloratum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dequaliniumchlorid	`13I26-N10`	`21269`	40	`20130121`
Caelo	Dequaliniumchlorid	`12361908`	`21296`	40	`1412076`
Caelo	Dequaliniumchlorid	`12361906`	`21387`	60	`20121228`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617	60	20140623
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295	60	20160121*
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953	40	20150622
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	23121	40	1707614
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266	40	20150226
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362	40	20160219*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	24142	40	1809202
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	24403	40	20160219*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 107 749 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 680 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Dequaliniumchlorid	11D29-N11	20660	80
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077503	20716	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387†	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	180794	24011	40
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009	24082	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387SI	60

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617SI	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953SI	40
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266SI	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362SI	40

- 110 308 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 174 Spektren von 125 *Apo-Ident*-Kunden aus 75 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1103045-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	15061204	1
Anzag ek:7.89EUR	Dequaliniumchlorid	11166204	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1110002-01	2
Caelo	Dequaliniumchlorid		1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	2
Noweda	Dequaliniumchlorid	12b14-n05	1
EuRho	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166209	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12D05-N09	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077508	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166204	2
Alliance Health	Dequaliniumchlorid	12077508	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1010022-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-02	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077510	7
Phönix	Dequaliniumchlorid	10127-N02Retest	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-03	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	220812K2	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	3
S.Binder	Dequaliniumchlorid	1210008-04	1
LEBSA/Phoenix	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	10H05-N07	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361911	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	5
Lebsa/AHD	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	3613A-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	1405012-02	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03-292286	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-02	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	13348805	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218401	6
Caelo	Dequaliniumchlorid	14072901	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-304432	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-01	7
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218402	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	1407029-01	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	215I-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218404	2
Lamotte/Spangroh	Dequaliniumchlorid	15218404	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	13/26-N10	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12B14-N01	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16B04304432	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	6
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-02	5
AHD	Dequaliniumchlorid	15218401	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218407	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218410	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	5315I-01325	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-01	15
Fag / Noweda	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
Klosterring	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-316267	2
Allianz Healthcare	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402801	3
Gehe	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04	1
Fagron	Dequaliniumchlorid		1
Phönix	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	11091701	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402805	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-342302	1
Anzag	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-342302	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18015802	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18015801	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-346969	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	152184	1
Euro/Sanacorp	Dequaliniumchlorid	1512032-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402807	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079403	1
Gatt-Koller	Dequaliniumchlorid	1800212	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	10879409	1
EuRho/ Anzag	Dequaliniumchlorid	80(1804009-01)	1
L30	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
Wepa Apothekenbedarf	Dequaliniumchlorid	151203202	1
Th. Geyer	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-354618	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	81(1804009-01)	1

- 92 735 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 754 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	107 749
Typ B	0	596	84	110 308
Typ C	0	138	36	92 735

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	87,6471 % (> 87,2059 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	79,3103 % (> 77,5862 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21269	21296	24,83	54,21
21387	21296	8,78	50,38
22953	21296	21,49	52,54
24142	24142	0,00	63,32
22295	22295	0,00	50,29
23121	23121	0,00	55,14
23266	22295	9,09	53,68
23362	23362	0,00	52,55
24403	24403	0,00	47,54
21296	21296	0,00	49,00
21617	21296	11,02	50,36

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dexamethason**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20009-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethason; Dexamethasonum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dexamethason	`1303007-01`	21289	40	`1407432`
Caelo	Dexamethason	`13084315`	21403	60	`AR-15-FG-006810-01`
Euro OTC	Dexamethason	`1303007-01`	21850	60	`20130328`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914	40	20161212*
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168	40	20160711
Caelo	Dexamethason	15054627	23169	40	20150420
Caelo	Dexamethason	190221	24504	40	20190214*
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	24705	40	20190403
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914SI	37	20161212*
Caelo	Dexamethason	190221	24504SI	40	20190214*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 527 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 107 722 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 698 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dexamethason	13084306	21062	60
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	21078	60
Caelo	Dexamethason	171042	23331	40
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692	40
Caelo	Dexamethason	172856	23841	40
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136	40
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	24573	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dexamethason	190865	24742	40
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850SI	45
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168SI	30
Caelo	Dexamethason	15054627	23169SI	20
Caelo	Dexamethason	171042	23331SI	24
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692SI	26
Caelo	Dexamethason	172856	23841SI	40
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136SI	33
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	24573SI	40
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	24705SI	40
Caelo	Dexamethason	190865	24742SI	40

- 110 290 Spektren aus insgesamt 2249 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 848 Spektren von 340 *Apo-Ident*-Kunden aus 196 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 188 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1107006-01	1
Fagron	Dexamethason	11F30-N02	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-01	5
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Dexamethason	10369922	1
Phoenix	Dexamethason	10369928	1
Caelo	Dexamethason	10369921	2
Fagron	Dexamethason	12D26-N09	2
Euro OTC	Dexamethason	111105501	1
Euro OTC	Dexamethason		2
Caelo	Dexamethason	10369920	8
Euro OTC	Dexamethason	1111055-02	2
Caelo	Dexamethason	12033301	3
Fagron	Dexamethason	11L08-N01	4
Euro OTC	Dexamethason	1512211327	1
Caelo	Dexamethason	12033305	4
Euro OTC	Dexamethason	DZ11005K	1
Caelo	Dexamethason	9383631	1
Gehe	Dexamethason	1203032-02	1
Fagron	Dexamethason	12H21-N11	2
Anzag	Dexamethason	1233305	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-01	4
Caelo	Dexamethason	12033308	2
Fagron	Dexamethason	12B06-N12	2
Caelo	Dexamethason	12165803	1
Noweda	Dexamethason	12033307	2
Caelo	Dexamethason	12033307	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	12033304	1
Sanofi-Chimie, FR/ Noweda	Dexamethason	12033308	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-02	3
Fagron	Dexamethason	1209008-01	1
Caelo	Dexamethason	12033314	7
Caelo	Dexamethason	12033318	4
Caelo	Dexamethason	12033312	2
Caelo	Dexamethason	12033315	4
Caelo	Dexamethason	12033317	5
Euro OTC	Dexamethason	1209008-01	10
Caelo	Dexamethason	13084305	4
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	25
Caelo	Dexamethason	12091306	1
Pharmacia&Upjohn Comp	Dexamethason	1209008-02	1
Caelo	Dexamethason	13084304	1
Euro OTC	Dexamethason	120900802	2
Caelo	Dexamethason	13084310	8
Fagron	Dexamethason	13D12-N09	3
Caelo	Dexamethason	3084310	1
Euro OTC	Dexamethason	5213A1327	1
Phönix	Dexamethason	12033314	1
Euro OTC	Dexamethason	130300701	4
Caelo	Dexamethason	13084308	2
Fagron	Dexamethason	DZ11005K12B06-N12	1
Caelo	Dexamethason	13084307	2
Fagron	Dexamethason	13G08-N13	3
Caelo	Dexamethason	13084306	3
Phönix Gotha	Dexamethason	12033315	1
Caelo	Dexamethason	130854306	1
Caelo	Dexamethason	13D12-N09	1
Caelo	Dexamethason	13G08-N13	2
Caelo	Dexamethason	13084309	1
GEHE 12.03.2014	Dexamethason	13084306	1
Phoenix	Dexamethason	13084313	2
Caelo	Dexamethason	13084313	2
Gehe 8.04.2014	Dexamethason	13084310	2
Caelo	Dexamethason	13084316	3
Caelo	Dexamethason	13084317	5
Gehe	Dexamethason	13084317	1
Sanacorp	Dexamethason	13084308	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	30
Caelo	Dexamethason	13084320	2
Caelo	Dexamethason	13352302	8
Henry Lamotte Oils GmbH	Dexamethason	13084304	1
Caelo	Dexamethason	13084319	4
Fagron	Dexamethason	11D26-N10	3
Raben-Apotheke Mildenau	Dexamethason	1303007-01	2
Fagron	Dexamethason	2314A-01327	1
Phoenix	Dexamethason	13g08n13	1
Fagron	Dexamethason	13D12-N19	1
Euro OTC	Dexamethason	13030007-01	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03	2
Euro OTC	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
Caelo	Dexamethason	13352310	12
Euro OTC	Dexamethason	13030007	1
Euro OTC	Dexamethason	DB003/0213	3
Phoenix Goettin	Dexamethason	117113352302	1
Caesar & Loretz/Noweda	Dexamethason	13084319	1
Caelo	Dexamethason	13352309	1
Symbiotica	Dexamethason	1303007-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-294030	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290701	1
Euro OTC	Dexamethason	130300702	2
Sanacorp	Dexamethason	13352309	1
Phönix Gotha	Dexamethason	13352311	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-02	10
Caelo	Dexamethason	13352308	4
Caelo	Dexamethason	13352312	12
Caelo	Dexamethason	13352311	1
Caelo	Dexamethason	13352315	2
Caelo	Dexamethason	13352304	1
Caelo	Dexamethason		3
Euro OTC	Dexamethason	1303007-03	27
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-034636	1
Caleo	Dexamethason	15054602	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007	1
Euro OTC	Dexamethason	13352309	1
Caelo	Dexamethason	14196402	3
Caelo	Dexamethason	13342310	1
Gehe	Dexamethason	15054602	2
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304636	3
Caelo	Dexamethason	1335213	1
Fagron	Dexamethason	13L30-B34-289691	1
Caelo	Dexamethason	15054606	10
Caelo	Dexamethason	15054602	4
Caelo	Dexamethason	1303007-03	1
Noweda	Dexamethason	1303007-03	1
Caelo	Dexamethason	15054605	5
Fagron	Dexamethason	1303007-03	1
Sanofi-Chimie FR/Noweda	Dexamethason	15054606	2
Fagron	Dexamethason	15A05-B01	1
Caelo	Dexamethason	15054611	4
Fagron	Dexamethason	15C16-B07-308252	1
Caelo	Dexamethason	15054603	2
Symbiotica	Dexamethason	1303007-03	2
Caelo	Dexamethason	15054609	3
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054606	2
Fagron	Dexamethason	15054603	1
Caelo	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	15I04-B04-315528	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294032	1
Euro OTC	Dexamethason	130300703	1
Caelo	Dexamethason	15054614	3
Caelo	Dexamethason	1504610	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-01	20
Caelo	Dexamethason	15054617	9
Phoenix	Dexamethason	15I04-B04	1
Caelo	Dexamethason	15054618	3
Fagron	Dexamethason	15/04-B04-315528	1
unbekannt	Dexamethason	12D26-N09	1
Caelo	Dexamethason	15215601	1
Caelo	Dexamethason	15054610	1
Caelo	Dexamethason	160821D	1
Fagron	Dexamethason	15C16-B07	1
Euro OTC	Dexamethason	160105201	2
Fagron	Dexamethason	15K17-B07-321457	1
Caelo	Dexamethason	15054616	4
Fagron	Dexamethason	15054614	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-02	34
Euro OTC	Dexamethason	700107	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	15054622	2
Caelo	Dexamethason	15054622	21
Euro/ Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	2
EuRho / Phoenix	Dexamethason	1303007-03	1
Caelo	Dexamethason	15054623	5
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327323	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
ALH	Dexamethason	15054617	2
Pharmacia&Upjohn Compan...	Dexamethason	1601052-02	1
PHÖNIX	Dexamethason	15K17-B07	1
Symbiotica/Noweda	Dexamethason	1601052-02	1
EuRho Anzag	Dexamethason	1601052-02	1
Caelo	Dexamethason	15054621	6
caesar&loretz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054622	3
Caelo	Dexamethason	15054628	10
Caelo	Dexamethason	1601052-02	3
Fagron	Dexamethason	16/06-B03-327323	1
Euro OTC	Dexamethason	160105202	1
caesar	Dexamethason	15054617	1
Caelo	Dexamethason	15054620/170314D	1
Euro OTC	Dexamethason	15054621	1
Euro OTC	Dexamethason	1611001-01	39
Fagron	Dexamethason	700107-0002	1
Gehe	Dexamethason	15054621	1
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327488	3
Noweda/Apomix	Dexamethason	1611001-01	1
Euro OTC	Dexamethason	161100101	3
Gehe	Dexamethason	15054629	1
Euro OTC	Dexamethason	L53613	1
Ebert-Jacobi	Dexamethason	1611001-01	1
Caelo	Dexamethason	15054631	4
Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	1
Fagron	Dexamethason	16K24B05330281	1
Caelo	Dexamethason	15054627	2
Fagron	Dexamethason	17C13-B07-332461	1
Caelo	Dexamethason	17104204	5
Caelo	Dexamethason	15054629	8
PH Euro 8,0	Dexamethason	15054610	1
Caelo	Dexamethason	1504631	1
Caelo	Dexamethason	17104202	1
Caelo	Dexamethason	16012207	1
Noweda	Dexamethason	17104204	1
Fagron	Dexamethason	17104203	1
Euro OTC	Dexamethason	17104204	1
Euro OTC	Dexamethason	1611001	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	15054631	1
Bombastus	Dexamethason	150546629	1
Caelo	Dexamethason	1704203	1
Caelo	Dexamethason	161001-01	1
Caelo	Dexamethason	17104205	4
Caelo	Dexamethason	1611001-01	3
Caelo	Dexamethason	1704204	1
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-338016	1
Caelo	Dexamethason	17081716	1
Caelo	Dexamethason	17104203	3
Fagron	Dexamethason	1601052-01	1
Caelo	Dexamethason	17104211	15
Caelo	Dexamethason	1714203	1
Caelo	Dexamethason	17104210	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1708004-01	42
Euro OTC	Dexamethason	17104211	1
Caelo	Dexamethason	1708004-01	6
Euro OTC	Dexamethason	161101-01	1
Fagron	Dexamethason	1708004-01	1
Euro OTC	Dexamethason	17104203	1
Euro/Gehe	Dexamethason	1611001-01	1
Caelo	Dexamethason	17104216	4
Euro OTC	Dexamethason	180208D/1611001-01	1
Fagron	Dexamethason	16K24-B05-330281	1
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-331860	1
Caelo	Dexamethason	171042165511	1
Kehr	Dexamethason	17104210	1
Kehr	Dexamethason	17104205	1
Caelo	Dexamethason	17332402	7
Caelo	Dexamethason	17104212	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-04	1
Euro OTC	Dexamethason	1702004-01	1
Caelo	Dexamethason	17332403	12
Caelo	Dexamethason	171042165585	1
Caelo	Dexamethason	1708804-01	1
Anzag	Dexamethason	17332404	1
Euro OTC	Dexamethason	T45290	1
Fagron	Dexamethason	NUD160702	1
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344100	2
Sanacorp	Dexamethason	17332402	1
AHD	Dexamethason	17L19-B03-344099	1
Caelo	Dexamethason	17332404	7
Caelo	Dexamethason	16K24-B05-330281	1
calo	Dexamethason	17332403	1
Fagron	Dexamethason	18D09-B06-348185	1
Caelo	Dexamethason	17332406	4
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344396	1
Krieger	Dexamethason	17332406	1
Euro OTC	Dexamethason	17332403	1
Caelo	Dexamethason	17332412	6
Cealo	Dexamethason	17332404	1
Caelo	Dexamethason	17332408	6
L10	Dexamethason	1708004-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1708004	1
Caelo	Dexamethason	17332414	6
Caelo	Dexamethason	17332407	2
Fagron	Dexamethason	17332414	1
Caelo	Dexamethason	17332413	2
Caelo	Dexamethason	17332415	1
Caelo	Dexamethason	17332419	8
Euro OTC	Dexamethason	1806023-01	16
Euro OTC	Dexamethason	170800401	1
Caelo	Dexamethason	17332411	1
Caelo	Dexamethason	17332415-D20180115Ma	1
EuRho	Dexamethason	1708004-01	1
Caelo	Dexamethason	17332416	2
Caelo	Dexamethason	19022101	5
Caelo	Dexamethason	17332418	1
Caelo	Dexamethason	19022103	1
Euro OTC	Dexamethason	180602301	2
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022103	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023-02	2
Gatt-Koller	Dexamethason	1801087	1
Caelo	Dexamethason	19022104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	17332419	1
AHD	Dexamethason	1806023-01	1
Caelo	Dexamethason	19022107	1
Caelo	Dexamethason	6(19086504)	1

- 92 061 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 637 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	527	0	107 722
Typ B	0	696	2	110 290
Typ C	0	834	14	92 061

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,7135 % (> 99,2837 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,3491 % (> 97,9953 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24705	24504	4,78	43,76
21850	21289	4,48	41,30
21289	21289	0,00	42,58
22364	22364	0,00	13,76
24504	24504	0,00	41,38
23168	21289	5,50	45,24
23169	22364	4,35	12,60
22914	22914	0,00	14,16
21403	21403	0,00	13,42

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dexamethasonacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20313-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethasonacetat; Dexamethasoni acetas; Dexamethasonum aceticum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	21301	40	1412430
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593	60	1502537
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614	60	20140620

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815	60	20140807
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693	40	20171002*
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI	45	20140620
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI	30	20140807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 335 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 914 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 281 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

- 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	Dexamethasonacetat	161066	22437	60
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253	40
Caelo	Dexamethasonacetat	191192	24734	40
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI†	15
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437SI	42
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693SI	24
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253SI	20
Caelo	Dexamethasonacetat	191192	24734SI	40

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 707 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 162 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethasonacetat	12021803	3
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-01	2
Caelo	Dexamethasonacetat	11093211	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093215	1
EuRho	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021801	2
Caelo	Dexamethasonacetat	12021811	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021814	2
Caelo	Dexamethasonacetat	5/AD1	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-02	5
Caelo	Dexamethasonacetat	13100403	5
Caelo	Dexamethasonacetat	3913Q-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	4113I-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100401	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100404	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13100406	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100407	4
Caelo	Dexamethasonacetat	22/AKD2	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100408	2
europharma	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Noweda	Dexamethasonacetat	13100406	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	3
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260705	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260701	3
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-03	1
Noweda	Dexamethasonacetat	1110007-02	1
Caelo	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200201	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14200205	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-02	6
Caelo	Dexamethasonacetat	13260702	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200208	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	140502402	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-03	12
Caelo	Dexamethasonacetat	15243202	3
Caelo	Dexamethasonacetat	140502403	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379602	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethasonacetat	14379609	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14379611	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-04	1
Apomix/AHD	Dexamethasonacetat	1405024-03	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379607	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379616	4
Caelo	Dexamethasonacetat	15243201	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379601	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379615	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106601	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106602	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106604	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106607	4
Caelo	Dexamethasonacetat	14379608	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106608	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603/171025DM	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106613	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106610	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106612	2
Phönix	Dexamethasonacetat	16106603	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106616	7
Caelo	Dexamethasonacetat	16106611	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011-01	7
Caelo	Dexamethasonacetat	16106617	2
Bombastus	Dexamethasonacetat	16106616	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	16106613	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106619	1
Caelo	Dexamethasonacetat	161066165624	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106623	1
Caelo	Dexamethasonacetat	1610662	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18173002	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106615	1
AHD	Dexamethasonacetat	18173002	1
Sanofi Chimie/ Gehe	Dexamethasonacetat	18173004	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18173004	2
Caelo	Dexamethasonacetat	50(18173001)	1
Caelo	Dexamethasonacetat	19119021	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18173012	1

- 92 747 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 760 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	335	0	107 914
Typ B	0	280	1	110 707
Typ C	0	144	18	92 747

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2090 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,6441 % (> 98,5765 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	88,8889 % (> 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
21301	21301	0,00	21,76
21614	21301	1,01	21,61
21815	21593	7,39	23,52
21593	21593	0,00	30,72
23693	23693	0,00	23,58

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22318-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat; Dextromethorphani hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* 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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dextromethorphan…	15D23-B07-308849	22318	60	AR-16-FG-008487-02
Fagron	Dextromethorphan…	15D23-B07-308849	22326	60	20150508
Fagron	Dextromethorphan…	16A22-B03-321371	23103	40	20160205
Fagron	Dextromethorphan…	17B28-B01-341594	23780	40	20170612

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	16E23-B02-329706	23593	40
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	18B09-B02-350261	24288	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	16A22-B03-321371	5
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	14H27-B04-299502	7
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	16A22-B03-319331	1

- 92 896 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	13	0	92 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22326	22318	1,78	42,21
23103	22318	2,97	41,42
23780	22318	6,09	41,19
22318	22318	0,00	42,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**D-Galactose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20326-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

D-Galactose; D-(+)-Galactose 99%; D-Galactopyranose; Galactose; Galactosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe D-*Galactose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 D-*Galactose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	D-Galactose	13I13-B40-287993	21762	60	AR-15-FG-008936-01
Fagron	D-Galactose	14H05-B09-310972	22259	60	20140818

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-*Galactose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 108 129 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 D-*Galactose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	D-Galactose	11F30-N08	20839	40
Fagron	D-Galactose	15G13-B04-320810	23106	40
Fagron	D-Galactose	15G13-B04-320810	23595	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe D-*Galactose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Falcento	D-Galactose	10440003	1
Phönix	D-Galactose	39223PF3	1
Falcento	D-Galactose	2014	1
Phönix 04.03.2014	D-Galactose		1
Falcento	D-Galactose	122PF4	1
Falcento	D-Galactose	1223PF4	3
Falcento	D-Galactose	2223PF4	3
Falcento	D-Galactose	222PF4	1
Falcento	D-Galactose	5223PF4	3
Falcento	D-Galactose	12223PF4	2
Falcento	D-Galactose	13223PF4	1
inalco	D-Galactose	212619PF5	1
falcento	D-Galactose	322619PF5	1
Unisan	D-Galactose	432619PF5	1
Unisan	D-Galactose	442619PF5	1
Unisan	D-Galactose	382619PF5	1
Falcento	D-Galactose	82619PF64743/16	1
Falcento	D-Galactose	233619PF5	1
Falcento	D-Galactose	92619PF64744/16	1
Fagron	D-Galactose	16G22-B01-329906	1
Falcento	D-Galactose	82619PF7	1
Falcento	D-Galactose	72619PF7	1
inalco	D-Galactose	32619PF8	1
inalco	D-Galactose	42619PF4	1

- 92 878 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 805 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe D-*Galactose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit D-*Galactose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	31	0	92 878

Die Substanz/Substanzgruppe D-*Galactose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
21762	21762	0,00	45,76
22259	21762	4,92	46,22

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diclofenac-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20022-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diclofenac-Natrium; Diclofenacum natricum; Natrii diclofenaci

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Diclofenac-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	20883	20	20120815
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	20886	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	21261	40	20130123

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	21330	40	20140401
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470	60	20130826
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016	22694	40	20160808*
Caelo	Diclofenac-Natrium	163492	23037	40	20170112*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 909 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Diclofenac-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-307452	21979	60
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026	23872	40
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008	24618	40

- 110 848 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 256 Spektren von 120 *Apo-Ident*-Kunden aus 83 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 77 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	13111203	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	11091201	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11G12-N06	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1111040-01	2
Europharm/Otto	Diclofenac-Natrium	135796	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214205	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-01	6
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214206	1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	1206026-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-02	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14031411	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214304	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214303	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	5041401	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214202	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214309	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214308	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	4
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12214220	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	8
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-02	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05-289773	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	RDS/1405/0159A	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	6
Fargron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214312	2
EurRho/ Anzag	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Fischar/Phönix	Diclofenac-Natrium	13214311	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214317	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-03	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17B08297032	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214316	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214318	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04	1
Phönix	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	1403013-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-01	10
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12060250	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169604	6
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-314450	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-315835	1
AHD	Diclofenac-Natrium	15D14B04314450	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
AHD	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium		1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	3616Q-02994	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-01	25
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-324025	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169675	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169615	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169609	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	3
Phoenix	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Fargon GmbH & Co.KG	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-327802	5
siehe Protokoll	Diclofenac-Natrium	15169617	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	15278502	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-02	11
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169613	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278505	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278502	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	16I29-B04-332372	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278506	2
Hedinger/Phoenix	Diclofenac-Natrium	15278506	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	15169606	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-03	20
Noweda	Diclofenac-Natrium	15278504	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02-B05-338797	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02-B05	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278507	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	16I29	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-01	5
Fagron	Diclofenac-Natrium	1607016-03	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278501	1
Bombastus	Diclofenac-Natrium	1711026-01	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	18039202	1
L11	Diclofenac-Natrium	15278506	1
L12	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17j19-B01-342310	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	16349207	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039203	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-1	1
EuRho	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-350960	1
EuRho/Spangro	Diclofenac-Natrium	1711026-02	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-02	5
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-350960	2
Kehr	Diclofenac-Natrium	1711026-03	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-03	5
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01	1
EuRho/Jenne	Diclofenac-Natrium	1(1711026-03)	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	18H24-B07-357416	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 653 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 746 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diclofenac-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	107 909
Typ B	0	140	0	110 848
Typ C	0	253	3	92 653

Die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,8281 % (> 97,6563 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20883	23037	6,17	54,07
20886	23037	14,41	54,02
21261	23037	11,43	54,25
21330	23037	7,37	56,28
21467	23037	7,29	53,69
21470	23037	6,06	60,11
22694	22694	0,00	60,24
23037	23037	0,00	57,06

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diltiazemhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20043-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diltiazemhydrochlorid; Diltiazemi hydrochloridum; Diltiazemum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diltiazemhydroch…	14C12-B04	21270	40	20140417
Caelo	Diltiazemhydroch…	13346914	21300	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch…	13346914	21406	60	20131028

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diltiazemhydroch…	13346914	21407	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch…	161908	22631	40	20160715*
Fagron	Diltiazemhydroch…	16G20-B03-328133	23015	40	20160829
Fagron	Diltiazemhydroch…	16G20-B03-328133	23016	40	20160829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Diltiazemhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170432	23325	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173370	23826	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	183011	24389	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841	24505	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1375 Spektren von 425 *Apo-Ident*-Kunden aus 325 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 320 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11E18-N04	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134117	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	1
Fiebig ek:12.27 01.08.12	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134121	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N070	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12d05-n07	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133006	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12177101	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2310213562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10D28-N23	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134115	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11-01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	612213562	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-04511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133009	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212413	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I01-N08	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176804	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133010	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133011	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11J28-04511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	6031302	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133008	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-NO2	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133014	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Alliance Healthcare	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12K07-N02	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133022	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10069509	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133028	4
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Piramal Healthcare Ltd....	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Piramaral Healthcare LTD.	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133029	3
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133023	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10808-N01	1
Alliance Health	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	10
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212404	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133029	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133008	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3313U-03562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N100102/574	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-19911	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13a02-n05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02N05	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1319604	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196104	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11091301	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196107	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3713M-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196105	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1396103	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	22
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196103	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134113	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-No5	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346901	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1334609	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346904	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346905	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286571	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12l12-N02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24B04286569	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346902	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid		1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	9J14-N17	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286571	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11J28-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346903	9
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04	3
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196106	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	25041401	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286570	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346908	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346914	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	22
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-289432	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059502	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346915	7
AHD	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059504	3
11.08.14 Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	22082014A	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-0314	1
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1405904	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059514	15
Kuerzel	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059521	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059513	17
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292759	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059503	3
Apomix/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23121402	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-01314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04-294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059515	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-294134	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	1
phönix	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318403	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294134	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318402	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	135968-0009	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13031501	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595143	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318409	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292757	1
VDL;18.02.15;15,95EUR	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04292757	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318410	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299782	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318412	17
Sanacop	Diltiazemhydrochlorid	14059523	1
Cealo/Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08299781	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299783	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18061511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318413	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	23
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305399	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318416	2
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14318409	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sittig	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14g22b08299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212801	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15/246/DI	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212802	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305399	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1091503	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22B08	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318414	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-13114	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-b01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305401	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1521806	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305299	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230503	9
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15212801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212806	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230501	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12/B01305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305400	2
Phönix Gotha	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230000000000000000	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230510	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230507	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-310792	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230502	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	13
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	15230514	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230504	3
Chiesi/Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230502	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230512	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-10515	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B02-310792	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305400	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414302	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15g20-b08-314375	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230514	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
allianz	Diltiazemhydrochlorid	15230512	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316667	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-316667	8
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-31667	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414301	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414305	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414309	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	14

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Nachprüfung	Diltiazemhydrochlorid		1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320568	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320849	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414313	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230513	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16a18-b07-318732	2
Jenne	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	160415D	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	261115DHC	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414321	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414319	18
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322642	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	6
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320568	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414318	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-211642	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
ALH	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230516	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322152	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414303	1
anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414319	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	154114319	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316668	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190806	12
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03325903	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414320	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190810	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414310	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190805	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190807	2
Fargon/Kehr	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-20215	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414312	1
Klosterring	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Sanacorp, 18.02.17, 16,...	Diltiazemhydrochlorid	16190807	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190813	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	161908	1
phönix	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Sanacorp WE 17.02.17 E...	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190801	1
Hedinger GmbH	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15435807	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A14-B11-322153	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11322152	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16g20-b03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-21816	4
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1250417	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190817	1
Bombastus	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190814	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1020617/16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170602DH/16190813	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333704	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328253	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043202	16
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170729181	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330396	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043205	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0100716	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043203	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D-11-B11-333704	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16GH20-B03-325903	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043204	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170432	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17053181	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043207	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-322152	1
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	17043203	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1090917/17043203	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190818	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043216	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043215	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-336727	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043219	15
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17043203	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334192	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333705	3
Bomastus / Alliance Hea…	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333705	2
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-334837	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01330396	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190815	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043217	15
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17043216	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043218	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330395	1
p&m cosmetics/gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043212	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340699	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0641216	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043228	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-Bo1-340697	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17h25-b01340699	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-336727	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341597	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01	2
AHD	Diltiazemhydrochlorid	17043210	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043224	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	180320DHC/17043218	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043223	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341596	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25B01-341598	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337007	2
Caesar & Lorenz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17043218	1
Kehr	Diltiazemhydrochlorid	17043228	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043230	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043210	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345623	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345625	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340698	1
Fragon/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330396	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337004	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337005	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18a29b01345623	1
Caeolo	Diltiazemhydrochlorid	17337005	2
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337012	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337010	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733712	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-346695	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-346694	5
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337009	19
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343272	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17332021	1
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	17043227	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-347886	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-01-347886	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341598	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043213	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337016	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29B01347886	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337018	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-350964	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-352908	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	17337017	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337017	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-Bo1-345623	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337026	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337014	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337011	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733701	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19B01330396	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352909	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337025	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-358861	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337027	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352723	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-32907	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	18301108	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173327027	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301111	6
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-354798	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03357184	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337025	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A-29-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301110	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-357184	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084104	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084110	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1

- 91 534 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 506 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diltiazemhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	1357	18	91 534

Die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,6909 % (> 98,4727 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21270	22631	10,36	51,00
21300	22631	5,42	50,20
21406	22631	7,91	50,16
21407	22631	4,34	54,29
22631	22631	0,00	55,26
23015	22631	13,03	52,64
23016	22631	15,63	52,48

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dimethylfumarat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21558-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dimethylfumarat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Dimethylfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dimethylfumarat	13269801	21558	60	1506634
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	21833	60	20141125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dimethylfumarat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Dimethylfumarat	1601013-01	23907	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimethylfumarat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21558	21558	0,00	68,06
21833	21558	9,18	75,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diphenhydraminhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20186-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenhydraminhydrochlorid; Diphenhydramini hydrochloridum; Diphenhydraminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Diphenhydraminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diphenhydraminhy…	`12329816`	`21304`	40	`20121119`
Caelo	Diphenhydraminhy…	`12329816`	`21464`	60	`20121119`
Caelo	Diphenhydraminhy…	`16004901`	`23235`	40	`20160122`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diphenhydraminhy…	16C25-B03-331026	23262	40	AR-17-FG-015432-02
Fagron	Diphenhydraminhy…	18K28-B02-358954	24702	40	20181219
Caelo	Diphenhydraminhy…	180082	24755	40	20180126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid-* . Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Diphenhydraminhydrochlorid-* .

- 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	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	23206	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	172276	23803	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	183010	24390	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 80 Spektren von 54 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finze	Diphenhydraminhydrochlorid	9F05-N04	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	10122030	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	5121204	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12F28-N01	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12J04-N02	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007702	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	25071306	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007713	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007715	2
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007721	2
Caesar/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007714	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2041403	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1912I-01339	1
PHOENIX 29.01.2013	Diphenhydraminhydrochlorid	120208	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13343104	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329815	2
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	13A14-B40-293346	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	31031508	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1814A-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331810	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331813	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	20071502	1
Gatt-Koller	Diphenhydraminhydrochlorid	606030315	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072602	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072630	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072603	5
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220403	3
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220404	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2215I-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220405	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072608	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13100462	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072609	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072614	7
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	3071715	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	16C25-B03-331026	1
Phönix WE: 07.01.14 EK...	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004908	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004910	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008201	2
L30	Diphenhydraminhydrochlorid	18008201	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008205	1

- 92 829 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 786 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenhydraminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	80	0	92 829

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23262	23262	0,00	28,67
21304	23262	11,59	30,54
21464	23262	8,47	27,80
23235	23262	9,07	28,25
24755	24755	0,00	35,34
24702	23262	5,58	31,17

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diphenylcyclopropenon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20934-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenylcyclopropenon; Diphenylcyclopropenonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Diphenylcyclopropenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diphenylcyclopro…	`12L17-N07`	`20934`	40	`1407599`
Fagron	Diphenylcyclopro…	`15J12-B01-316620`	`22362`	60	`9341`
Fagron	Diphenylcyclopro…	`16F02-B10-329708`	`23070`	40	`1902476`
Fagron	Diphenylcyclopro…	`18I03-B04-356833`	`24582`	40	`20181121`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 115 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Diphenylcyclopropenon	`13I26-N12`	`21342`	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	`13I26-N12`	`21539`	35
Fagron	Diphenylcyclopropenon	`16F02-B10-326265`	`23071`	40

- 110 873 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-327812	3
Frago/Noweda	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-324263	2
Euro OTC	Diphenylcyclopropenon	17B-13B02-334769	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	35-16-I-95P3117	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02B10324263	1
Fiebig	Diphenylcyclopropenon	17B13-B02-334769	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	1(17B13-B02-34977)	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I03B04	1

- 92 898 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 821 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenylcyclopropenon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	0	115	110 873
Typ C	0	11	0	92 898

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % ($> 99{,}9908$ %)	100,0000 % ($> 96{,}6667$ %)
Typ B	100,0000 % ($> 99{,}9892$ %)	0,0000 % ($\geq 0{,}0000$ %)
Typ C	100,0000 % ($> 99{,}8865$ %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20934	20934	0,00	29,85
24582	22362	4,40	28,52
22362	22362	0,00	24,50
23070	23070	0,00	22,46

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dithranol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20032-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dithranol; 1,8-Dihydroxyanthranol; Cignolin®; Dithranolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Dithranol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dithranol	1702022-01	24153	40	1809448
Caelo	Dithranol	18115302	24169	40	1811302
Fagron	Dithranol	18B23-B05-348137	24172	40	20180430

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dithranol	18190604	24429	40	1904372
Caelo	Dithranol	190868	24501	40	20190426*
Caelo	Dithranol	190550	24503	40	20190426*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Dithranol*.

- 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	Dithranol	1203025-02	20873	40
Audor Pharma	Dithranol	APOP_DNL/11/17/001D	24173	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 99 Spektren von 72 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 48 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dithranol	11064501	1
Euro OTC	Dithranol		1
Euro OTC	Dithranol	1008011-02	2
Caelo	Dithranol	12014504	2
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011	2
Euro OTC	Dithranol	1008011-01	1
Caelo	Dithranol	APDT/3652011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/351/2010D	1
Caelo	Dithranol		1
Fagron	Dithranol	17710I-01274	1
Caelo	Dithranol	27111206	1
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	14
Caelo	Dithranol	12014502	1
Caelo	Dithranol	12236811	4
Noweda	Dithranol	APDT/375/2012	1
Noweda	Dithranol	1203025-02	1
Sanacorp	Dithranol	APDT/375/2012	1
Caelo	Dithranol	12236809	1
EuRho	Dithranol	1203025-01	1
Gehe/Audar	Dithranol	APDT3752012D	1
Caelo	Dithranol	APDT/375/2012D	3
Audor Pharma	Dithranol	APDT/375/2012D	8
Caelo	Dithranol	12375302	4
Audor Pharma	Dithranol	DT/375/2012D	2
Noweda	Dithranol	DT/375/2012D	1
Caelo	Dithranol	12375403	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3752012D	1
Fagron	Dithranol	13A30-N01	4
Caelo	Dithranol	12375601	1
Caelo	Dithranol	12375305	1
Fagron	Dithranol	11L20-N13	1
Anzag	Dithranol	120302502	1
Caelo	Dithranol	1212I-01274	1
Caelo	Dithranol	1203025-02	1
Caelo	Dithranol	13120503	1
Euro OTC	Dithranol	56/11072013	1
Euro OTC	Dithranol	DT/370/2012	1
Caelo	Dithranol	13120504	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/351/2010D	1
Caelo	Dithranol	13120502	1
Caelo	Dithranol	13120702	1
Gehe	Dithranol	1311029-01	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3902013D	1
Euro OTC	Dithranol	1311029-01	1
Caelo	Dithranol	14101715	1
Caelo	Dithranol	18B23-B05-348137	1
Audor Pharma	Dithranol	APOPDNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL11170011D	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001	1
Sanacorp	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001D	1
Audor Pharma	Dithranol	28(APOP-DNL/11/17/0	1
Audor Pharma	Dithranol		4
Audor Pharma	Dithranol	OP-DNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APO-DNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-D	1
Caelo	Dithranol	18115302	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	19055001	1
Caelo	Dithranol	18115306	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	19086804	1

- 92 810 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 774 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dithranol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	61	19	110 908
Typ C	0	70	29	92 810

Die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	76,2500 % (> 72,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	70,7071 % (> 67,6768 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24172	24503	2,57	64,67
24153	24153	0,00	49,19
24429	24429	0,00	54,86
24169	24169	0,00	65,93
24501	24501	0,00	53,66
24503	24503	0,00	66,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Doxycyclinhyclat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20796-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxycyclinhyclat; Doxycyclini hyclas; Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Doxycyclinhyclat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxycyclinhyclat	`12G12-N15`	20796	40	1404233
Fagron	Doxycyclinhyclat	`12G12-N15`	20821	40	20120807
Fagron	Doxycyclinhyclat	`14K28-B05-312218`	22242	60	20150216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Doxycyclinhyclat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Doxycyclinhyclat	`16I06-B02-330167`	`23118`	40
Fagron	Doxycyclinhyclat	`18D18-B01-349567`	`24170`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Löwen City-Apotheke Bar…	Doxycyclinhyclat	10022014	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	1
Löwen City-Apotheke Bar…	Doxycyclinhyclat	2042015	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312010	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	13D24-B40-298948	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16E04-B07-231917	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16106-Bo2	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16106-B02-330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	20101701	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	1603008	1
Caelo	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-335675	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02	1
Sanacorp	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-335675	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	17112201	1
Caelo	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-341857	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-349567	1
Merck	Doxycyclinhyclat	22022019	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 813 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxycyclinhyclat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	59	21	110 908
Typ C	0	17	1	92 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	73,7500 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22242	20796	11,43	27,66
20796	20796	0,00	26,26
20821	20796	2,13	25,76

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Doxylaminhydrogensuccinat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20315-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxylaminhydrogensuccinat; Doxylamini hydrogenosuccinas; Doxylaminsuccinat; Doxylaminum succinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Doxylaminhydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxylaminhydroge…	`14F03-B01-293498`	21542	60	`1410524`
Fagron	Doxylaminhydroge…	`15F01-B04-309189`	22601	40	`AR-16-FG-011361-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Doxylaminhydroge…	15203906	23085	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydroge…	15203906	23086	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydroge…	183312	24535	40	20190219*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Doxylaminhydrogensuccinat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	172047	23626	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	181277	24536	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 95 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11K17-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11G20-N10	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12G10-N03	6
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12K21-N01	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13E29-N03	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13/26-N14	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811328003	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811420001	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-296845	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07-303356	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	14k27-B07	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-308354	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03B01293498	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	483875887	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-318794	5
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-317386	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-317385	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-322165	7
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-327357	8
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01	1
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-332765	3
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04B01327356	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-327356	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	1
L30	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-b02-334258	1
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06B02338805	1
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-338805	5
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	18041818	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B-02-338804	1
L30	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-343936	5
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-341879	2
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-348870	4
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-351516	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-353931	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-357986	2

- 92 814 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 791 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxylaminhydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	95	0	92 814

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 93,6842 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21542	21542	0,00	40,91
22601	22601	0,00	39,74
23085	22601	10,47	41,53
23086	22601	9,89	40,42
24535	24535	0,00	35,76

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Eosin gelblich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20571-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Eosin gelblich; Eosinum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Eosin gelblich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	`12E25-N01`	20900	60	20120607
Fagron	Eosin gelblich	`15G01-T03-025958`	22261	60	1604114
Fagron	Eosin gelblich	`13F14-T01-017395`	22534	40	1608469

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22535	40	20141219
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22660	40	1801115
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22816	40	1705197
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	23975	40	1805338

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Eosin gelblich*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	20932	40
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	21208	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 54 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eosin gelblich	12e25-n01	1
Fagron	Eosin gelblich	11E25-N01	1
Sanacorp	Eosin gelblich	12E25-N01	1
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	2
Fagron	Eosin gelblich	11F21-N10	1
Caelo	Eosin gelblich	12e25n01	1
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	4
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/16/11	2
Fagron	Eosin gelblich	12H28-N08	3
Fargon/Sanacorp	Eosin gelblich	13/11-No3	1
Fagron	Eosin gelblich	13/11-NO3	1
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	3
Caelo	Eosin gelblich	13I11-N03	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/15/13	1
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M09	2
Caelo	Eosin gelblich	14H28-M05	1
sanacorp	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Gehe	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M05	2
Caelo	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	5
Cael Sanacorp 05.02.2016	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	2
Fagron	Eosin gelblich	15G01T03025959	1
Fagron	Eosin gelblich	13fF14-T01-017395	1
Fagron	Eosin gelblich	17372-87-1	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-027933	2
Caelo	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-034438	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	2
L12	Eosin gelblich	17K21-T07-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21T07-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-057542	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/09/17	1
Fagron	Eosin gelblich	54710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-062160	1

- 92 855 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 800 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eosin gelblich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	293	27	107 929
Typ B	0	75	5	110 908
Typ C	0	35	19	92 855

Die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	91,5625 % (> 90,6250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	93,7500 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	64,8148 % (> 59,2593 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22261	22261	0,00	63,33
22816	22816	0,00	66,68
23975	23975	0,00	60,18
20900	22660	16,35	67,78
22534	22534	0,00	56,19
22535	22660	1,30	66,92
22660	22660	0,00	67,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ephedrinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20993-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ephedrinhydrochlorid; Ephedrini hydrochloridum; Ephedrinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ephedrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ephedrinhydrochl…	12017217	20993	40	1511635
Caelo	Ephedrinhydrochl…	13323305	21322	40	20131113
Caelo	Ephedrinhydrochl…	14378502	21803	60	20150106

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ephedrinhydrochl…	161197	22436	60	20160420*
Fagron	Ephedrinhydrochl…	15H28-B02-316349	23073	40	20150924
Fagron	Ephedrinhydrochl…	17G05-B05-337987	23927	40	20170901

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ephedrinhydrochlorid*.

- 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	Ephedrinhydrochlorid	171736	23672	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 41 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126407	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Ephedrinhydrochlorid	11126411	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103425	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017209	2
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13B19-N04	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	12017220	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017223	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017215	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Gehe am 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	13323303	1
PHOENIX 10.03.2014	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Phoenix 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	1332303	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13L30-B36	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323305	2
Gatt-Koller / Phoenix	Ephedrinhydrochlorid	18502141114	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323310	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323316	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Ephedrinhydrochlorid	915/03141314	2
Phönix	Ephedrinhydrochlorid	13323315	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378506	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378510	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	151J9304	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	14378503	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378507	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119703	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	15179302	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	1619704	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10119709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119702	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715200218P301	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006701	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006709	1

- 92 868 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 794 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung

mit *Ephedrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	41	0	92 868

Die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
22436	22436	0,00	55,88
23927	22436	22,88	65,80
20993	20993	0,00	53,06
21322	20993	3,14	52,01
21803	22436	2,93	54,69
23073	22436	2,90	53,89

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Epinephrinhydrogentartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20689-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Epinephrinhydrogentartrat; Adrenalinhydrogentartrat; Adrenalini tartras; Adrenalinum bitartaricum; L-Adrenalinbitartrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Epinephrinhydrogentartrat: Nach Einschätzung des BfArM ist Epinephrin und seine Salze als bedenkliches Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG eingestuft. Bedenkliche Arzneistoffe dürfen nicht in Verkehr gebracht werden und nicht an anderen Menschen angewendet werden.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Epinephrinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Epinephrinhydrog…	12120202	20689	40	1405614
Fagron	Epinephrinhydrog…	12L22-N04	20749	40	20120106
Caelo	Epinephrinhydrog…	12337804	21058	40	20121128
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21489	60	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21490	60	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21491	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21492	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21493	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21494	60	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21495	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21496	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21497	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21498	20	20140130
Fagron	Epinephrinhydrog…	18K30-B03-358514	24706	40	20190320
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21489SI	60	1603180

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 709 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 600 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	21059	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490SI	60

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260SI	40
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	18K30-B03-358514	24706SI	40

- 110 388 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 40 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-N07	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	10237109	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-No70076/130	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	123337805	1
Alliance Health 12.03.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12/02-N03	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337801	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Phoenix 22.5.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337804	1
AHD 17.11.14 EK 7,60	Epinephrinhydrogentartrat		1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007808	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	14E12-B02	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14301002	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	15A13-B02-305559	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239701	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194102	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239703	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-3	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-1	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16E09-B11-319882	4
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16e09-b11-319882	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276402	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162746402	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	17111503	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276406	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179503	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179504	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12011902	1

- 92 869 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 798 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Epinephrinhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	540	0	107 709
Typ B	0	595	5	110 388
Typ C	0	40	0	92 869

Die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1667 % (> 98,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20749	21489	13,85	54,83
21058	20689	2,95	55,14
21489	21489	0,00	57,70
21490	21489	3,15	61,59
21491	21489	1,08	57,71
21492	21489	3,20	55,33
21493	21489	1,39	56,88
21494	21489	4,07	56,43
21495	21489	1,42	57,48
21496	21489	3,46	55,37
21497	21489	4,66	55,12
21498	21489	1,41	57,34
24706	20689	2,30	55,96
20689	20689	0,00	55,49

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ergotamintartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21341-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ergotamintartrat; Ergotamini tartras; Ergotaminum tartricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ergotamintartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ergotamintartrat	`15B16-B05-308418`	22361	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	`15B16-B05-308417`	22722	40	20150302
Fagron	Ergotamintartrat	`15B16-B05-308418`	22361SI	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	`15B16-B05-308417`	22722SI	40	20150302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 079 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ergotamintartrat	13H02-N01	21341	100
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288648	21540	50
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288650	21556	60

- 110 778 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ergotamintartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	170	0	108 079
Typ B	0	25	185	110 778
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	11,9048 % (> 10,4762 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22722	22361	11,00	45,73
22361	22361	0,00	35,82

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Erythromycin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20011-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erythromycin; Erythromycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	21056	60	20120607
Caelo	Erythromycin	13175601	21323	40	20130620
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651	60	1412542

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669	60	20140225
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890	60	20150925*
Caelo	Erythromycin	160792	22438	60	20160408*
Euro OTC	Erythromycin	1607038	22832	40	20160831*
Euro OTC	Erythromycin	1705038	23438	40	20170705*
Euro OTC	Erythromycin	1811019	24420	40	20190114*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 789 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 368 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Erythromycin	160795	22439	60
Caelo	Erythromycin	160797	22440	60
Caelo	Erythromycin	160796	22442	60
Euro OTC	Erythromycin	1906032	24781	40
Caelo	Erythromycin	13175601	21323SI	48
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669SI	43
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890SI	57

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 620 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2186 Spektren von 540 *Apo-Ident*-Kunden aus 483 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 470 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Erythromycin	10217208	1
Caelo	Erythromycin	11j06-n05	1
Gehe	Erythromycin	11D13-N09	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-04	1
Caelo	Erythromycin	27071202	1
Euro OTC	Erythromycin	700770	1
Caelo	Erythromycin	11195408	1
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	14
Caelo	Erythromycin	11195407	3
Euro OTC	Erythromycin	1106036-05	6
Phagron	Erythromycin		1
Fagron	Erythromycin	EBS/1201-008	2
Fagron	Erythromycin	11D13-N09	2
Fagron	Erythromycin	11J06-N05	2
Caelo	Erythromycin	12152102	3
Fagron	Erythromycin	510211362	1
Noweda	Erythromycin	11195413	1
Europharm/Otto	Erythromycin	1106036-05	2
Caelo	Erythromycin	1195407	1
Caelo	Erythromycin	11195402	2
Caelo	Erythromycin	12152105	3
Noweda	Erythromycin	11195411	2
Fagron	Erythromycin	4212E-01362	1
VDL	Erythromycin	11195407	1
Anzag 23.11.12 ek:26,49	Erythromycin	1205035-01	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	13
Caelo	Erythromycin	11195405	1
Gehe	Erythromycin	12E24-N04	1
Caelo	Erythromycin	12152109	10
Caelo	Erythromycin	1215219	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-01	13
Caelo	Erythromycin	20270912-3	1
Sanacorp	Erythromycin	1106036-04	1
Caelo	Erythromycin	12152202	3
Caelo	Erythromycin	12152205	10
Caelo	Erythromycin	3110195	1
EuRho	Erythromycin	1205035-01	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N06	9
Noweda	Erythromycin	12152108	2
Caelo	Erythromycin	12152108	3
Caelo	Erythromycin	12E24-N04	1
Noweda	Erythromycin	12E24-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	12152101	3
Euro OTC	Erythromycin	1205035-02	17
Anzag	Erythromycin	12152206	1
Caelo	Erythromycin	12152206	8
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-040	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	12E24-N04	1
Caelo	Erythromycin	13A02-N06	1
Euro OTC	Erythromycin	4112Q-01362	1
Fagron	Erythromycin	11J06-No5	1
Sanacorp	Erythromycin	12152202	1
Gehe	Erythromycin	12152105	1
Caelo	Erythromycin	22041302	1
Gehe	Erythromycin	12152108	1
Noweda	Erythromycin	12152201	1
Caelo	Erythromycin	12152201	7
Sanacorp	Erythromycin	1205035-02	1
Caelo	Erythromycin	12156201	3
Caelo	Erythromycin	12156202	7
Caelo	Erythromycin	12152208	4
Fagron	Erythromycin	E-250213-2	1
Fagron	Erythromycin	E-030613-1	1
Fagron	Erythromycin	13A02N06	1
Caelo	Erythromycin	12152104	2
Caelo	Erythromycin	12156208	6
Fagron	Erythromycin	13D30-N01	24
Caelo	Erythromycin	12156207	3
Fagron	Erythromycin	13A02-No6	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N060571/680	1
Phoenix	Erythromycin	12152201	2
Euro OTC	Erythromycin	1013u-01362	1
Fagron	Erythromycin	13d30-n01	1
Caelo	Erythromycin	13D30-N01	2
Alliance Health	Erythromycin	120503502	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036-01	7
Phönix	Erythromycin	121427016	1
Sanacorp	Erythromycin	12156208	1
Caelo	Erythromycin	19071306	1
Caelo	Erythromycin	12156206	2
Gehe	Erythromycin	1106036-05	1
Caelo	Erythromycin	11195306	1
Caelo	Erythromycin	1205036-01	2
Caelo	Erythromycin	13189001	7
Caelo	Erythromycin	12156204	4
Fagron	Erythromycin	13D30-N010336/730	1
Euro OTC	Erythromycin	12A02-N06	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010278/730	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1106036-05	1
Caelo	Erythromycin	1008018-02	1
Fagron	Erythromycin	13D30N01	1
EuRho	Erythromycin	1205035-02	1
Caelo	Erythromycin	13189002	7
Fagron	Erythromycin	12E24-No4	1
Euro OTC	Erythromycin	3613A1362	1
Caelo	Erythromycin	13175501	5
AHC 04.07.13 EK38,50	Erythromycin	12156207	1
Caelo	Erythromycin	1315501	1
Caelo	Erythromycin	13189004	5
Caelo	Erythromycin	13189007	1
Caelo	Erythromycin	13175502	4
Fagron	Erythromycin	1205036-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	13F12-N21	23
Caelo	Erythromycin	13175603	10
Caelo	Erythromycin	13175506	4
Noweda	Erythromycin	13175603	2
Caelo	Erythromycin	13189006	3
Euro OTC	Erythromycin	1205036-02	9
Caelo	Erythromycin	12152107	1
Caelo	Erythromycin	13175503	8
Caelo	Erythromycin	12156203	2
Caelo	Erythromycin	24101312	1
Caelo	Erythromycin	13175604	5
Caelo	Erythromycin	13175504-3413310132	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N01003/456	1
Euro OTC	Erythromycin	120503602	2
Caelo	Erythromycin	511111	1
Caelo	Erythromycin	13175505	3
Fagron	Erythromycin	13A02-N-06	1
Caelo	Erythromycin	13175504	6
Fagron	Erythromycin	EB078B13	1
Euro CT Phönix	Erythromycin	13175604	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	13F12-N21	1
Gehe	Erythromycin	13F12-N21	1
Euro OTC	Erythromycin	130801601	6
Euro OTC	Erythromycin	1308016-01	27
Caelo	Erythromycin	1308016-01	2
Caelo	Erythromycin	20122013D	1
Fagron	Erythromycin	13175503	1
Caelo	Erythromycin	13175601	10
EuRho/Phönix	Erythromycin	1205035	1
Caelo	Erythromycin	132152108	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036/02	1
EuRho	Erythromycin	1205036-01	1
gepepharm GmbH	Erythromycin	13175502	1
Caelo	Erythromycin	13175607	7
Caelo	Erythromycin	59/AKD59	1
Phönix	Erythromycin	1205036-02	1
fagr	Erythromycin	13A02-N06	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	4
Caelo	Erythromycin	13175612	2
Caeolo/Noweda	Erythromycin	13189007	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070126/246	1
Caelo	Erythromycin	13175804	2
Caelo	Erythromycin	13175506-3559412014	1
Sanacorp	Erythromycin	13H22-N07	1
Caelo	Erythromycin	13145504	1
Caelo	Erythromycin	131756017	1
Euro OTC	Erythromycin	120503502	1
Anzag	Erythromycin	13175506	1
Caesar&loretz,Phoenix	Erythromycin	13175602	1
Caelo	Erythromycin	13175802	8
Caelo	Erythromycin	13175801	9
Fagron	Erythromycin	13H22-N070228/246	1
Caelo	Erythromycin	13175608	5
Caelo	Erythromycin	13H22-N07	1
Noweda	Erythromycin	13175608	1
Caelo	Erythromycin	13175803	6
Fagron	Erythromycin	EB032J13	4
Fagron	Erythromycin	14B06-B35	10
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290875	5
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290873	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	13178756tzgklhj	1
Cealo / Noweda	Erythromycin	1205036-02	1
Caelo	Erythromycin	13175808	2
Fagron	Erythromycin	13175608	1
Sanacorp	Erythromycin		1
Gutenberg-Apotheke	Erythromycin	13175608	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290874	3
Fagron	Erythromycin	14B06-B35290873	1
Caelo	Erythromycin	13175811	8
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290866	4
GEHE 21.05.2014	Erythromycin	1308016-01	1
Fagron	Erythromycin	13f12-n21	1
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-290872	1
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175608	2
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175604	1
Caelo	Erythromycin	1114Q-01362	1
Caelo	Erythromycin	14044001	9
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	25
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	4
Caelo	Erythromycin	13175809	5
Phoenix	Erythromycin	13175608	1
Fagron	Erythromycin	14B06-35-290873	1
Phönix	Erythromycin	14B06-B35	1
Audor Pharma	Erythromycin	13175602	1
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-02	2
Caelo	Erythromycin	13175611	5
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-01	1
Caelo	Erythromycin	14044005	7
Caelo	Erythromycin	14044004	11
Euro	Erythromycin	1308016-02	1
Caelo	Erythromycin	3092014B	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293509	6
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1307-BM-001	1
EuRho	Erythromycin	1308016-02	2
Fagron	Erythromycin	13175602	1
Caelo	Erythromycin	14044201	4
Caelo	Erythromycin	14044009	2
Sanacorp	Erythromycin	59/AKD51	1
Fagron	Erythromycin	14b06b5293508	1
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290872	1
Anzag	Erythromycin	14044001	1
Caelo	Erythromycin	1414M-01362	1
Caelo	Erythromycin	14b06-b35-293508	1
Caelo	Erythromycin	1308016-02	1
Bombastus	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Caelo	Erythromycin	14044002	7
Phönix	Erythromycin	14044201	1
Caelo	Erythromycin	14044007	7
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293488	3
Fagron	Erythromycin	13175803	1
Caelo	Erythromycin	14044010	4
Caelo	Erythromycin	1404409	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1308016-02	1
Euro OTC	Erythromycin	130801602	2
Caelo	Erythromycin	14044105	4
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293490	2
Caelo	Erythromycin	14044008	4
Fagron	Erythromycin	14F13-B02	2
Caesar&loretz,Phoenix	Erythromycin	14044004	1
Gehe	Erythromycin	1308016-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Erythromycin	130801602	2
Caelo	Erythromycin	14044202	3
Caelo	Erythromycin	14044107	3
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01	25
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293508	2
Fagron	Erythromycin	13175810	1
	Erythromycin	1308016-02	1
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-296464	2
Caelo	Erythromycin	14044006	6
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293487	1
Sanacorp;19.03.15;30,50EUR	Erythromycin	1409019-01	1
Caelo	Erythromycin	14044101	7
Fagron	Erythromycin	14I30-B01	5
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293511	2
Caelo	Erythromycin	14044115	6
Caelo	Erythromycin	14I30-B01	1
OTG/Gehe	Erythromycin	1409019-01	1
Gehe	Erythromycin	1409019-01	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-296464	3
Caelo	Erythromycin	14044109	5
Caelo	Erythromycin	13175810	2
Fagron	Erythromycin	EB022E14	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300062	2
Caelo	Erythromycin	140440044	1
Eigenherstellung	Erythromycin	14044006	1
Noweda	Erythromycin	14044006	1
Caelo	Erythromycin	5052015D	1
Noweda21.04.2015	Erythromycin	14044110	1
Euro OTC	Erythromycin	140901901	3
Caelo	Erythromycin	1430b01300059	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01Mg100g	1
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-300061	1
Euro OTC	Erythromycin	14044205	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-300060	3
Caelo	Erythromycin	14044205	4
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300060	2
Caelo	Erythromycin	14044114	5
Caelo	Erythromycin	14044106	1
Caelo	Erythromycin	14044110	1
Fagron	Erythromycin	14i30b01-300059	1
Caelo	Erythromycin	14044118	3
Caelo	Erythromycin	14044012	2
Fagron	Erythromycin	14/30B01300060	1
Fagron	Erythromycin	14I30B01	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B12-300061	1
Caelo	Erythromycin	14044206	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300063	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-3000060	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-300059	1
Caelo	Erythromycin	1409019-01	2
Caelo	Erythromycin	15042601	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-300061	2
Caelo	Erythromycin	14044014	2
Caelo	Erythromycin	14044207	1
Fagron	Erythromycin	14/30B0130050	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-303884	5
Caelo	Erythromycin	1404418	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02	45
Calo/AHD	Erythromycin	15042605	1
Caelo	Erythromycin	15042605	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	14044011	2
Caelo	Erythromycin	15042602	5
Fagron	Erythromycin	1430B01303884	1
Euro OTC	Erythromycin	140919-02	1
Euro OTC	Erythromycin	140901902	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300050	1
caesar&loretz,phönix	Erythromycin	15042603	1
Caelo	Erythromycin	15042612	6
Caelo	Erythromycin		3
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Caelo	Erythromycin	15042702	4
EurPS	Erythromycin	1409019-02	3
Caelo	Erythromycin	15042610	10
Euro OTC	Erythromycin	14090-9-01	1
Caelo	Erythromycin	15042604	3
Fagron	Erythromycin	1409019-02	3
Fagron	Erythromycin	EB068/14	1
Fagron	Erythromycin	3000-50	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308789	3
Caelo	Erythromycin	EB06/14	1
Fagron	Erythromycin	EB06814	1
Caelo	Erythromycin	15042603	4
Caelo	Erythromycin	15042701	9
EuroTOC / Noweda	Erythromycin	1409019-02	1
Caelo	Erythromycin	15042613	3
Fagron	Erythromycin	300059	1
Noweda	Erythromycin	14044114	1
Euroct/Gehe	Erythromycin	1409019-01	2
Bombastus	Erythromycin	15042603	1
Caelo	Erythromycin	15042703	7
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-306927	3
Caelo	Erythromycin	1404414	1
Caelo	Erythromycin	15042707	1
Caelo	Erythromycin	15042706	8
Caelo	Erythromycin	15042705	11
Gehe	Erythromycin	15042603	1
Caelo	Erythromycin	15042609	8
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02Gehe	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308189	1
Caelo	Erythromycin	15042704	7
Euro OTC	Erythromycin	1508034-01	33
Fagron	Erythromycin	1430-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01308790	1
Bombastus	Erythromycin	14F13-B02	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308188	4
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Erythromycin	15042610	1
Fagron	Erythromycin	1430B01300059	1
Fagron	Erythromycin	1430-b01-300060	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-311166	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Caesar/Loretz/Noweda	Erythromycin	15042610	1
Gehe	Erythromycin	15042705	1
Caelo	Erythromycin	15042606	1
Euro/Gehe	Erythromycin	1508034-01	1
Caelo	Erythromycin	15245101	7
Fagron	Erythromycin		2
Euro OT	Erythromycin	1409019-02	1
Caelo	Erythromycin	15042611	5
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308189	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Erythromycin	15245101	1
Caelo	Erythromycin	140901902	2
Fagron	Erythromycin	15G07-B05-312356	2
Euro OTC	Erythromycin	150803401	1
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-311166	1
Hedinger	Erythromycin	15245002	2
Noweda/Gehe	Erythromycin	14B06-B35-293508	1
Fagron	Erythromycin	14I30B01308189	1
Caelo	Erythromycin	15245004	10
phönix	Erythromycin	15245101	1
Caelo	Erythromycin	15042611-20160504Ma1	1
Euro OTC	Erythromycin	15080-01	1
Fagron	Erythromycin	1508034-01	2
Caelo	Erythromycin	1524002	1
phönix	Erythromycin	15042611	1
Wolff/AHD	Erythromycin	15245004	1
Caelo	Erythromycin	15042711	12
Caelo	Erythromycin	15245003	8
Caelo	Erythromycin	15245002	17
Klenk	Erythromycin	EB068I14	1
Phoenix	Erythromycin	15042609	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02	12
Euro OTC	Erythromycin	80616-4	1
Caelo	Erythromycin	150803401	1
Caelo	Erythromycin	15042803	10
Caelo	Erythromycin	1508034-01	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	1508034-02	1
Caelo	Erythromycin	1508034-02	3
Unisan	Erythromycin	140901902	1
Fagron	Erythromycin	1430-B01-303884	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02Mg100g	1
Caelo	Erythromycin	15042802	3
Noweda	Erythromycin	150803401	1
Biomed	Erythromycin	1508035-01	1
Caelo	Erythromycin	1409019-02	2
Caelo	Erythromycin	308160l	1
Phönix WE:30.07.2016 ...	Erythromycin	15245101	1
Euro OTC	Erythromycin	15042810	1
Caelo	Erythromycin	15042808	1
Caelo	Erythromycin	15245007	2
Caelo	Erythromycin	15245008	3
Caelo	Erythromycin	15042608	3
Phoenix	Erythromycin	15042811	1
Caelo	Erythromycin	15042809	3
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-303884	1
Caelo	Erythromycin	15245005	1
Caelo	Erythromycin	1524004	1
Caelo	Erythromycin	15042810	4
Caelo	Erythromycin	15042811	3
Caelo	Erythromycin	15042804	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324466	5
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	10
Caelo	Erythromycin	15042806	11
Caesar&Loretz GmbH	Erythromycin	15042807	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324464	11
Caelo	Erythromycin	150428	1
Caelo	Erythromycin	15042813	10
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	1
Euro OTC	Erythromycin	15245008	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324464	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	16079202	6
Euro OTC	Erythromycin	1607038-01	59
Caelo	Erythromycin	140930E	1
Caelo	Erythromycin	16079201	6
Caelo	Erythromycin	15042902	2
Caelo	Erythromycin	160703801	1
Ichthyol-Gesellschaft	Erythromycin	161020E/1607038-01	1
Fagron	Erythromycin	OEBA/0010516	2
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324465	5
Fagron	Erythromycin	16G06-B03	6
Caelo	Erythromycin	1504812	1
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-324463	2
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324465	1
Gehe	Erythromycin	15245004	1
phönix	Erythromycin	15042813	1
Caelo	Erythromycin	1607038-01	1
Caelo	Erythromycin	1504813	1
Caelo	Erythromycin	15042901	7
Caelo	Erythromycin	16079208	6
Caesar & Loretz/AHC	Erythromycin	15042813	1
Caelo	Erythromycin	16079203	16
Caelo	Erythromycin	1181116	1
Caelo	Erythromycin	1171116	1
Caelo	Erythromycin	15042816	4
Euro OTC	Erythromycin	160703801	5
Jenapharm/Phönix	Erythromycin	1607036-01	1
Caelo	Erythromycin	16979201	1
Alte Apotheke	Erythromycin	16079206	1
Caelo	Erythromycin	15042814	9
Caelo	Erythromycin	16079204	10
AHD 26.02.16 13,15EUR	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Caelo	Erythromycin	15042812	1
phönix	Erythromycin	16079203	1
Caelo	Erythromycin	16079213	11
Euro OTC	Erythromycin	1607038	1
GEHE	Erythromycin	16079208	1
Euro OTC	Erythromycin	167038-01	1
Caesar u. Loretz/Noweda	Erythromycin	16079209	1
Fagron	Erythromycin	16079208	1
Noweda/Euro	Erythromycin	1607038-01	2
Caelo	Erythromycin	16079210	8
Caelo	Erythromycin	16G06-803	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B030003	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038-02	56
AlH	Erythromycin	15042902	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324462	2
Phönix	Erythromycin	16079205	1
Caelo	Erythromycin	16079501	11
Caelo	Erythromycin	16079205	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	15042814	1
VDL	Erythromycin	160703801	1
Gehe	Erythromycin	16079209	1
Caelo	Erythromycin	16079505	3
Caelo	Erythromycin	16079214	8
Caelo	Erythromycin	1607038-02	6
Caelo	Erythromycin	16079216	7
Caelo	Erythromycin	16079207	4
Caelo	Erythromycin	16079511	6
Caelo	Erythromycin	15042815	3
Gehe	Erythromycin	16079204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	150242813	1
Caelo	Erythromycin	16079602	4
Euro OTC	Erythromycin	1607038-2	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329149	4
Krieger	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Caelo	Erythromycin	16079506	3
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329150	3
GEHE	Erythromycin	16079213	2
Caelo	Erythromycin	16079513	8
Allianz Healthcare	Erythromycin	16079602	1
Caelo	Erythromycin	16079502	11
Fagron	Erythromycin	16G06-B03324464	1
Euro OTC	Erythromycin	16079206	1
Anzag	Erythromycin	16079501	1
Finteler Apotheke	Erythromycin	1607038-02	1
Caelo	Erythromycin	16079507	1
Biomed/Phönix	Erythromycin	1607038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038/01	1
Caelo	Erythromycin	16079515	1
Caelo	Erythromycin	16G06B03329150	1
Caelo	Erythromycin	16079512	3
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-329158	1
Gehe	Erythromycin	16G06-B03	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329157	4
Phoenix	Erythromycin	16079501	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329154	1
Caelo	Erythromycin	16079214-20170704Ma1	1
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-329150	1
Caelo	Erythromycin	16079503	4
Caelo	Erythromycin	16079206	3
Caelo	Erythromycin	16079510	3
Gehe	Erythromycin	1607038-02	1
Fagron	Erythromycin	16G06B03-329149	1
Euro OTC	Erythromycin	160703802	2
Caelo	Erythromycin	16079603	6
Caelo	Erythromycin	16079608	15
Caelo	Erythromycin	160796	1
Noweda	Erythromycin	1607038-02	1
Celo/Kehr	Erythromycin	16079608	1
GEHE	Erythromycin	16079512	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329156	7
Euro OTC	Erythromycin	1705038-01	69
Noweda	Erythromycin	16079606	1
Caelo	Erythromycin	16079604	3
Caelo	Erythromycin	16079612	11
Fagron	Erythromycin	16J25-B10-329155	1
Noweda	Erythromycin	160703801	1
Caelo	Erythromycin	16073038-02	1
Caelo	Erythromycin	16079606	4
Caelo	Erythromycin	16079509	5
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329155	3
Caelo	Erythromycin	16079514	1
Bombastus	Erythromycin	16079606	1
Fagron	Erythromycin	16079608	1
Phönix WE: 23.09.17 E...	Erythromycin	16079604	1
gehe	Erythromycin	1607038-02	2
Caesar & Loretz GmbH, P...	Erythromycin	16079207	1
Caelo	Erythromycin	16079605	2
Caelo	Erythromycin	16079607	1
Caelo	Erythromycin	1708807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	16079609	5
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329158	2
Caelo	Erythromycin	16079614	5
Caelo	Erythromycin	16079704	2
Fargon/Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10-329158	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-3367363	1
GEHE	Erythromycin	16079609	2
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-329155	1
Caelo	Erythromycin	16079702	6
Caelo	Erythromycin	16079214-20171127Ma6	1
Caelo	Erythromycin	1708808	1
Caelo	Erythromycin	17088007	8
Gehe	Erythromycin	16079510	1
Fagron	Erythromycin	OEBA/0020516	2
Caelo	Erythromycin	17088002	11
Caeolo/Krieger	Erythromycin	17088004	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339487	5
Caelo	Erythromycin	17088003	5
Caelo	Erythromycin	16079610	1
Caelo	Erythromycin	17088004	8
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324466	1
Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10	2
Fagron	Erythromycin	16J24-b10-329155	1
Caelo	Erythromycin	17088010	9
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1701-BM-001	3
Fagron	Erythromycin	16J24-B10	3
Caelo	Erythromycin	17088008	8
Caelo	Erythromycin	17088008-E20180112Ma	1
Sanacorp	Erythromycin	17088002	1
Gehe	Erythromycin	16J24-B10-336735	1
Noweda	Erythromycin	17088003	1
Fagron	Erythromycin	16j24-b10	1
Caelo	Erythromycin	17088402	6
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-336735	5
Euro OTC	Erythromycin	180201E/1705038-01	1
Caelo	Erythromycin	17088009	5
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-339487	2
Caelo	Erythromycin	17088008-20180206Ma2	1
Caelo	Erythromycin	1705038-01	2
Caelo	Erythromycin	17088013	9
Noweda	Erythromycin	16J24-B10	1
Sanacorp	Erythromycin	17088402	1
Krieger	Erythromycin	16J24-B10-336735	1
Phoenix/Cealo	Erythromycin	17088004/0918E-01362	1
Fagron	Erythromycin	1705038-01	2
Fagron	Erythromycin	17088402	1
Bombastus	Erythromycin	17088402	1
Caelo	Erythromycin	17088001	2
Caelo	Erythromycin	17088301	25
EuRho/Noweda	Erythromycin	1705038-01	1
Caelo	Erythromycin	17088401	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034	1
Caelo	Erythromycin	17088403	9
Euro OTC	Erythromycin	1705038-02	10
Caelo	Erythromycin	17088010-20180404Ma2	1
Caelo	Erythromycin	17088405	7
Caelo	Erythromycin	17088011	1
Caelo	Erythromycin	1788402	1
Caelo	Erythromycin	1705037-01	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-341875	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	17088204	20
Caelo	Erythromycin	17088203	5
Sanacorp	Erythromycin	17088203	2
Caelo	Erythromycin	178824	1
GEHE	Erythromycin	17088008	1
Euro OTC	Erythromycin	17088203	2
Caelo	Erythromycin	17088403-20180619Ma1	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B10-341875	1
Fagron	Erythromycin	700770-0002	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339488	2
Kehr	Erythromycin	1705038-01	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-346206	3
Caelo	Erythromycin	170718A	1
Mikrobiell	Erythromycin	1705038-01	1
Krieger	Erythromycin	16J24-B10-341876	1
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-341875	1
Euro OTC	Erythromycin	170503801	1
Caelo	Erythromycin	17088406	5
Caelo	Erythromycin	170880103	1
Caelo	Erythromycin	1709038-01	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B-341876	1
Euro OTC	Erythromycin	17088210	3
Caelo	Erythromycin	1780210	1
Caelo	Erythromycin	16i24-B10	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350907	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350906	1
L30	Erythromycin	17088208	1
Caelo	Erythromycin	17088210	10
Fagron	Erythromycin	CEPEB001E18	1
Caelo	Erythromycin	17088212	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350908	1
Euro OTC	Erythromycin	95(1705038-02	1
Fagron	Erythromycin	18F-05-B01	1
Euro OTC	Erythromycin	1705038-03	15
Caelo	Erythromycin	17088403-E2081115Ma1	1
Caelo	Erythromycin	17088210-E20181115Ma	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-352501	3
Gehe	Erythromycin	18F05-B01-352501	1
Caelo	Erythromycin	17088302	1
Caelo	Erythromycin	17088304	1
Fagron	Erythromycin	17088211	1
Caelo	Erythromycin	17088308	2
Euro OTC	Erythromycin	170503803	1
Euro OTC	Erythromycin	17088005	1
Caelo	Erythromycin	17088306	11
Euro/ANZAG	Erythromycin	1705038-03	1
Phonix	Erythromycin	17088005	1
Caelo	Erythromycin	17088207	1
Gatt-Koller	Erythromycin	1803029	2
Caelo	Erythromycin	17088305	5
Sanacorp	Erythromycin	17088302	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353586	2
Caelo	Erythromycin	17088005	1
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-350908	1
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-352501	1
Caelo	Erythromycin	1708/8308	1
Fiebig	Erythromycin	17088005	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-352500	2
AHD	Erythromycin	18110119-01	1
Caelo	Erythromycin	17088404	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	1811019-01	17
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353587	1
Caelo	Erythromycin	17088309	2
Euro OTC	Erythromycin	96(1811019-01)	1
Audor Pharma	Erythromycin	EB022I17E	1
Caelo	Erythromycin	18096201	3
Fagron	Erythromycin	18f05-b01	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088306	2
Caelo	Erythromycin	17068309	1
Euro Oct/Phoenix	Erythromycin	1705038-03	1
Sanacorp	Erythromycin	181101901	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088404	1
Euro OTC	Erythromycin	170538-03	1
Phönix	Erythromycin	17088404	1
L12	Erythromycin	18096203	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096205	1
Caelo	Erythromycin	180962011905013-04	1
EuRho	Erythromycin	1705038-03	1
Caelo	Erythromycin	18096202	3
Caelo	Erythromycin	18096203	1
Phönix	Erythromycin	1811019-01	1
Cealo/Alliance Healthcare	Erythromycin	17088309	1
Euro OTC	Erythromycin	1811019-02	1
Caelo	Erythromycin	18096208	1
Caelo	Erythromycin	18096211	3
Fagron	Erythromycin	18f01-b0a-353587	1
EuRho	Erythromycin	1705038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	97(1811019-02)	1
Caelo	Erythromycin	18096210	1
Caelo	Erythromycin	18096209	1
Euro OTC	Erythromycin	181119-01	1
Caelo	Erythromycin	1811019-02	1
Caelo	Erythromycin	18096401	1

- 90 723 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 350 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Erythromycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	107 789
Typ B	0	354	14	110 620
Typ C	0	2177	9	90 723

Die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,1957 % (> 95,3804 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,5883 % (> 99,4511 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21669	24420	9,56	32,21
22438	22438	0,00	37,69
22832	22832	0,00	40,77
21323	22438	3,30	38,88
21651	21651	0,00	30,21
24420	24420	0,00	30,89
21890	21890	0,00	37,85
21056	21890	6,92	38,99
23438	23438	0,00	39,02

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estradiolbenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20098-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolbenzoat; Estradioli benzoas; Oestradiolum benzoicum; Ostradiolbenzoat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Estradiolbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257	40	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	21290	40	1507405

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869	60	0000010566
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218	40	20150415
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254	40	20180614*
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI	60	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI	60	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI	60	0000010566

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 809 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.

- 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	Estradiolbenzoat	13277607	21324	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873SI	40
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218SI	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139SI	40
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 708 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 329 Spektren von 217 *Apo-Ident*-Kunden aus 94 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 87 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	10124915	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1007037-02	1
Gehe	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Finze	Estradiolbenzoat	1003040-01	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-01	7
Fagron	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124918	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124921	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255904	10
Caelo	Estradiolbenzoat	10124909	5
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-02	9
Caelo	Estradiolbenzoat		4
Euro OTC	Estradiolbenzoat	121019-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124919	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255905	10
Caelo	Estradiolbenzoat	10124912	1
A.H. 07.06.13 ek: 24,14EUR	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	3
Caelo	Estradiolbenzoat	92137389	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N052	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-01	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	130100601	1
Fagron	Estradiolbenzoat	2x12L14-N02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	6091305	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12L14-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11-N01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277602	8
Caelo	Estradiolbenzoat	81403700	1
Alliance Healthcare	Estradiolbenzoat	1301006-01	1
Sanacorp	Estradiolbenzoat	10/AKD24	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403680	1
Bayer-Schering	Estradiolbenzoat	1007037-03	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13/11-N01	2
Caelo	Estradiolbenzoat	13276401	6
aliance healthcare 5.12...	Estradiolbenzoat	10118576	1
Noweda	Estradiolbenzoat	13277603	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277603	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	8011422	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	10
Caelo	Estradiolbenzoat	21121204	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403690	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	13277605	3
EuRho/Sanacorp	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288645	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1301006-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	3
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	6
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1401001-01	10
Euro OTC	Estradiolbenzoat	14010001-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	140101-01	1
AHD	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
VDl 16.10.14 12,70 euro	Estradiolbenzoat		1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-2920001	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1149	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	83101340	1
Fagron	Estradiolbenzoat	83101340	2
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	3
Fagron	Estradiolbenzoat	14b20-b02-294949	1
phönix	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	1
Bayer Pharma/Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-01	9
Fagron	Estradiolbenzoat	11H01-N12	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	6
Fagron	Estradiolbenzoat	1412033-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078602	6
Euro OTC	Estradiolbenzoat	84303830	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078604	18
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009-01	14
Caelo	Estradiolbenzoat	84303830	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078603	17
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10B04305523	1
sanacorp	Estradiolbenzoat	15078604	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	150700901	2
Fagron	Estradiolbenzoat	84303830	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12D20N06	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15c10-b04-305523	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
WE:Phönix 21.09.2012	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08-311705	10
Caelo	Estradiolbenzoat	150918EB	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078606	4
Caelo	Estradiolbenzoat	1507806	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	11
VDL	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1401001-01	1
Gehe	Estradiolbenzoat	15078606	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1100417	1
Caelo	Estradiolbenzoat	16003701	4
Noweda	Estradiolbenzoat	15078608	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-01	7
Caelo	Estradiolbenzoat	16003702	2
Phönix	Estradiolbenzoat	16003707	1
Phoenix WE:20.11.17 1g/…	Estradiolbenzoat	16003702	1
Caelo	Estradiolbenzoat	16003707	8
Phoenix/Cealo	Estradiolbenzoat	1611004-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01B05343714	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-3434714	1
Bayer Pharma AG / Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078609	1
Caelo	Estradiolbenzoat	17357602	3
Caelo	Estradiolbenzoat	18144402	7
Euro OTC	Estradiolbenzoat	161100402	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17357602	1
Caelo	Estradiolbenzoat	111004-02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1807161	1
Phoenix	Estradiolbenzoat	18144402	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-343714	1
Klenk	Estradiolbenzoat	8(18144402)	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-028638831	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Estradiolbenzoat	18144404	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-02	1
Nachprüfung	Estradiolbenzoat	123456	1
AHD	Estradiolbenzoat	18144404	1
Caelo	Estradiolbenzoat	18144404	3
Caelo	Estradiolbenzoat	17357605	1
Caelo	Estradiolbenzoat	18144405	1

- 92 580 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 738 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	107 809
Typ B	0	280	0	110 708
Typ C	0	299	30	92 580

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	90,8815 % (> 89,9696 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20889	21290	2,15	69,18
21869	21869	0,00	65,63
23218	21869	6,21	73,86
21257	21290	1,79	67,65
21290	21290	0,00	62,14
24254	24254	0,00	65,96

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estradiol-Hemihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20497-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiol-Hemihydrat; Estradiolum hemihydricum; Oestradiolum hemihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Estradiol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	`1208022-01`	21291	40	20121012
Caelo	Estradiol-Hemihy…	`12268016`	21302	40	1410502
Caelo	Estradiol-Hemihy…	`13285802`	21499	60	20130913

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21500	60	1510622
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21501	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21502	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21503	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21504	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21505	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21506	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21507	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy…	13285802	21508	60	1410504
Fagron	Estradiol-Hemihy…	14G24-B04-297404	21667	55	20140825
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1507013	21847	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1510039	21945	60	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1601017	22307	45	20160122*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1612008	22913	40	20170117*
Fagron	Estradiol-Hemihy…	16H04-B01-328738	23184	40	20160915
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1507013	21847SI	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1510039	21945SI	89	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy…	1612008	22913SI	40	20170117*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 889 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 360 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1304 Spektren von 36 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	21263	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1809022	24319	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032	24322	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1905001	24639	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1906013	24772	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21499SI	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21500SI	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21501SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21502SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21503SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21504SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21505SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21506SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21507SI	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307SI	45
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099SI	30
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	23184SI	30
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086SI	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1809022	24319SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032	24322SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1905001	24639SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1906013	24772SI	39

- 109 684 Spektren aus insgesamt 2245 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 216 Spektren von 98 *Apo-Ident*-Kunden aus 77 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 74 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9J27-N05	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078113	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078104	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L19-N07	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268003	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13E07-N02	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9G07N01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12172003	2
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	12268008	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L29-N07	1
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	82404160	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	22101301	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	9248916	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268012	4
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	5
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1308003-01	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285801	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11031401	1
Bayer Pharma	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22N01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078105	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	83100820	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	4
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1404030-01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13k22n01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297402	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285811	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297406	1
phönix	Estradiol-Hemihydrat	13285802	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297405	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11A21-N01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	19051501	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-302446	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201170	1
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308190	1
Anzag; 12.72EUR; 7.10.2015	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
Bayer Pharma AG	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	302446	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038004	5
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038010	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1504034-01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285804	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308568	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1503801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	5
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-312068	2
Sanacorp	Estradiol-Hemihydrat	15038010	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038014	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-01	8
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Kögl	Estradiol-Hemihydrat	296109164216	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	25
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	15038016	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-0101374814	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-322166	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-328738	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385410	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12B01326783	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12-B01-326783	5
Euro/ Phönix	Estradiol-Hemihydrat	3417M-02845	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	17058205	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-334200	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-339490	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1705018-01	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385415	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-334200	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	1802013-01	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082101	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018-01	18
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082104	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351789	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351790	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082105	3
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032-01	19
Gatt-Koller	Estradiol-Hemihydrat	1801604	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351946	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	18082104	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	15385415	1

- 92 693 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 752 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiol-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	879	10	107 360
Typ B	0	1283	21	109 684
Typ C	0	214	2	92 693

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	98,8751 % (> 98,5377 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,3896 % (> 98,1595 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0741 % (> 97,6852 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21667	21945	1,45	38,41
21945	21945	0,00	39,00
22307	22307	0,00	40,08
22913	22913	0,00	38,43
23184	22307	3,26	40,44
21291	21945	3,15	39,35
21847	21847	0,00	40,27
21502	21302	3,32	38,54
21503	21302	2,39	37,38
21504	21302	4,30	38,06
21505	21302	3,86	36,96
21506	21302	4,54	37,54
21507	21302	3,44	39,68
21508	21508	0,00	42,21
21302	21302	0,00	40,04
21499	21847	4,66	38,61
21500	21500	0,00	40,80
21501	21302	4,01	38,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estradiolvalerat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20330-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolvalerat; Estradioli valeras; Oestradiolum valerianicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Estradiolvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	20651	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	21266	40	20120118
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411	60	1410503

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416	120	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424	60	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426	20	20130920
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646	60	20140616
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989	60	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056	40	20161221*
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI	45	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI	45	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI	30	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056SI	40	20161221*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 780 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 469 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 187 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	180674	24030	40
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417SI	14
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422SI	17
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426SI	16
Caelo	Estradiolvalerat	180674	24030SI	40

- 110 801 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 153 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 76 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-No9	1
Fagron	Estradiolvalerat	11K04-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	3
Caelo	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Noweda	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	12K05-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Fagron	Estradiolvalerat	12A20-N10	2
Beiersdorf/AHD	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	11k04-n04	1
Caelo	Estradiolvalerat	test	1
Fagron	Estradiolvalerat	13A07-N11	5
Fagron	Estradiolvalerat	13D16-N10	4
Fagron	Estradiolvalerat	12G05N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	82201620	1
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264003	1
Sanacorp	Estradiolvalerat	13264002	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09-N05	5
Bayer Pharma GmbH	Estradiolvalerat	82201620	1
Fagron	Estradiolvalerat	13D16N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	24052014a	1
Phoenix	Estradiolvalerat	13G09-N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13g09-n05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13I13-N02	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294847	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-296348	6
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-302873	3
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26B02	2
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305396	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-308851	5
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-309186	3
Caelo	Estradiolvalerat	4214U-03259	1
Fagron	Estradiolvalerat	15c10-b05-309186	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10B05308851	1
Caelo	Estradiolvalerat	15194808	1
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-B05-305396	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-313568	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05314840	1
Caelo	Estradiolvalerat	5315A-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	1
Fagro	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	19c10-b05-318405	1
Fragon	Estradiolvalerat	15C10-B05-5314840	1
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-b05-314840	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	5
Caelo	Estradiolvalerat	16327702	3
Frago/Gehe	Estradiolvalerat	15C10-B0508561040	1
Phönix	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05321675	1
Hedinger/Noweda	Estradiolvalerat	15C10-B05	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-329621	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327706	2
Euro OTC	Estradiolvalerat	15C10-b05	1
Fagron	Estradiolvalerat	84404140	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05-326087	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01	2
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-328135	3
Caelo	Estradiolvalerat	16327709	3
Fagron	Estradiolvalerat	16F09Bo1328135	1
GEHE	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327703	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327710	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01332756	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	2
Caelo	Estradiolvalerat	16327711	1
Caelo	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067402	7
Caelo	Estradiolvalerat	18062402	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067405	1
THC/Phönix	Estradiolvalerat	18067402	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067409	4
Caelo	Estradiolvalerat	18067403	1
Fagron	Estradiolvalerat	18g05-b02	1
Caelo	Estradiolvalerat	1810013	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph	Estradiolvalerat	18067412	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	18G05-B02-353985	2
Caelo	Estradiolvalerat	18067407	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	18067415	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067412	1

- 92 756 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 752 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolvalerat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	780	0	107 469
Typ B	0	187	0	110 801
Typ C	0	146	7	92 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,2308 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,7914 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	95,4248 % (> 93,4641 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21416	21416	0,00	46,52
21266	21416	4,12	47,81
21424	21424	0,00	45,97
21646	21416	3,56	47,45
23056	23056	0,00	49,13
20651	21411	2,56	43,52
21411	21411	0,00	45,16
21417	21416	1,25	46,11
21418	21416	4,62	48,06
21419	21416	1,06	46,11
21422	21416	2,69	47,67
21423	21416	1,77	45,90
21425	21416	1,24	46,97
21426	21416	1,08	46,91
21989	21416	1,92	47,16

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estriol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20878-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estriol; Estriolum; Oestriolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Estriol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	`12298706`	`20878`	40	`20121106`
Fagron	Estriol	`11J13-N07`	`21255`	40	`1412180`
Caelo	Estriol	`13256001`	`21390`	55	`1511155`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	13256001	21391	60	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21392	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21393	60	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21394	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21395	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21399	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21400	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21401	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21404	20	20130821
Euro OTC	Estriol	1507026	21848	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939	60	20151009*
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889	40	20160711
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172	40	20170301
Euro OTC	Estriol	1703044	23181	40	20170502*
Caelo	Estriol	13256001	21390SI	60	1511155
Euro OTC	Estriol	1507026	21848SI	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI	60	20151009*
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889SI	40	20160711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 855 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 394 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 870 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Estriol	1310002-01	21292	40
Caelo	Estriol	161382	22633	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711	40
Euro OTC	Estriol	1610035	22850	40
Euro OTC	Estriol	1710022	23731	40
Euro OTC	Estriol	1710030	23733	40
Euro OTC	Estriol	1803011	24073	40
Euro OTC	Estriol	1903035	24604	40
Caelo	Estriol	13256001	21391SI	60
Caelo	Estriol	13256001	21392SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21394SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21395SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21399SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21400SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21401SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21404SI	20
Caelo	Estriol	161382	22633SI	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711SI	40
Euro OTC	Estriol	1610035	22850SI	40
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172SI	30
Euro OTC	Estriol	1703044	23181SI	40
Euro OTC	Estriol	1710022	23731SI	40
Euro OTC	Estriol	1710030	23733SI	40
Euro OTC	Estriol	1803011	24073SI	40
Euro OTC	Estriol	1903035	24604SI	40

- 110 118 Spektren aus insgesamt 2250 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 308 Spektren von 140 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 107 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estriol	1201020-01	1
Caelo	Estriol	11254402	1
Caelo	Estriol	11254410	1
Fagron	Estriol	12F08-N06	1
Caelo	Estriol	12H06N02	1
Caelo	Estriol	12032503	4
Noweda	Estriol	12032504	1
Noweda	Estriol	11J13-No7	1
Fagron	Estriol	11J13-N07	3
Fagron	Estriol	12H06-N02	5
Caelo	Estriol	10053206	1
Caelo	Estriol	12032507	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	11254412	1
Fagron	Estriol	12H06-No2	2
Caelo	Estriol	12H06-N02	1
Fagron	Estriol	11D13-N11	1
Fagron	Estriol	12A26-N02	2
Fagron	Estriol	12K07-N15	2
Caelo	Estriol	12298704	6
Caelo	Estriol	12298702	2
Caelo	Estriol	12032504	2
Caelo	Estriol	27061303	1
Fagron	Estriol	13C15-N04	4
Fagron	Estriol	81100490	1
Haihang Industry	Estriol	20130824	1
Caelo	Estriol	12298707	2
Caesar § Lorenz GmbH	Estriol	12298712	1
Caelo	Estriol	12298706	1
Caelo	Estriol	13256004	9
Fagron	Estriol	13D19-N02	1
Sanacorp	Estriol	13256004	1
Euro OTC	Estriol	1310002-01	1
Fagron	Estriol	13H28-N01	3
VDL	Estriol	13256004	1
Caelo	Estriol	17042014B	1
Caelo	Estriol	14077901	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-291563	1
Caelo	Estriol	13256001	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-291565	1
Caelo	Estriol	14077903	2
Fagron	Estriol	14B06-B11-294565	1
Caelo	Estriol	14077904	10
Bombastus	Estriol	5128	1
Fischar/Gehe	Estriol	14H29-B02-298072	3
Fagron	Estriol	14E13-B01-294034	3
Fagron	Estriol	14b06b11291565	1
Euro OTC	Estriol	1403011-01	2
Audor Pharma	Estriol	APL00036940E	2
Gehe 30.12.14	Estriol	14B06-B11-291563	1
Kehr/Apomix	Estriol	14077904	1
Caelo	Estriol	24031501	1
Caelo	Estriol	14272101	3
Caelo	Estriol	1477904	1
Audor Pharma	Estriol	APL000036940E	1
NWM CHina	Estriol	ES150304	1
Caelo	Estriol	14272104	4
Caelo	Estriol	10H30-N06	1
fargon	Estriol	12a26-n02	1
Caelo	Estriol	15028901	4
Noweda 19.05.2015	Estriol	14272104	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028901	1
Euro OTC	Estriol	15028904	1
Caelo	Estriol	1409018-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028904	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294033	1
Caelo	Estriol	15028904	8
Caelo	Estriol	15008902	1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293	1
Caelo	Estriol	15297804	11
Caelo	Estriol	14j20-b07	1
Euro OTC	Estriol	1409018-01	1
Caesar&Loretz,AHC, 19.0...	Estriol	15297804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	15028905	2
Shandong Northwest Manu…	Estriol	ETL160302	1
Fagron	Estriol	15297804	2
Fagron	Estriol	15A15-B07-312064	1
Shandong Northwest Manu…	Estriol	ETL160419	1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293E	1
Euro/Phönix	Estriol	1509042-01	1
Caelo	Estriol	15297805	1
Caelo	Estriol	16053405	2
Ensbona/ Sanacorp	Estriol	16053405	1
Caelo	Estriol	16053408	5
Caelo	Estriol	16053404	2
Fagron	Estriol	16D15-B03-323016	2
Euro OTC	Estriol	15A15-B07-314241	1
Gehe	Estriol	16053405	1
Euro OTC	Estriol	1606044-01	12
Fagron	Estriol	15A15-B07-314241	2
Caelo	Estriol	16138204	4
Euro OTC	Estriol	1610035-01	5
Audor Pharma	Estriol		4
Fagron	Estriol	16D15-B03-323017	1
Caelo	Estriol	16317702	4
Caelo	Estriol	16317703	4
Sanacorp	Estriol	16317701	1
Caelo	Estriol	16317701	4
Caelo	Estriol	16053409	1
Caeolo/Gehe	Estriol	16317702	1
Sanacorp	Estriol	16317702	1
Fagron	Estriol	16I19-B01	1
Caelo	Estriol	17133704	10
Caelo	Estriol	17133705	2
Caelo	Estriol	16/19-B01-331467	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-332862	1
Caelo	Estriol	17133706	16
Caelo	Estriol	17133703	2
Caelo	Estriol	1733706	1
Euro OTC	Estriol	1703044-01	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-332862	1
Caelo	Estriol	1713373	1
Euro OTC	Estriol	1710030-01	2
Caelo	Estriol	17133709	8
Caelo	Estriol	17133710	2
Kehr	Estriol	17133704	1
Euro OTC	Estriol	170344-01	1
Caelo	Estriol	1710030-01	2
Caelo	Estriol	17348701	7
Euro OTC	Estriol	17133706	1
Fiebig	Estriol	17133711	1
Caelo	Estriol	17133711	1
Caelo	Estriol	17348702	6
EuRho	Estriol	1710030-01	1
Fagron	Estriol	16I9-B01	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-331467	1
Euro OTC	Estriol	1803011-01	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-340536	1
Cealo/GEHE	Estriol	17348702	1
Fagron	Estriol		1
Caelo	Estriol	17348706	3
Caelo	Estriol	17348707	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix /euro	Estriol	1803011-01	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-351346	1
Caelo	Estriol	18247101	1
Kehr	Estriol	18247101	1
Fagron	Estriol	86200800	1
Audor Pharma	Estriol	AP20780041020218E	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	19035609	1
Caelo	Estriol	19035607	1

- 92 601 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 715 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estriol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	855	0	107 394
Typ B	0	870	0	110 118
Typ C	0	305	3	92 601

Die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,2982 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,3103 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0260 % (> 98,0519 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21939	21939	0,00	42,09
20878	21255	2,77	43,56
21401	21848	2,12	32,48
21404	21255	2,03	44,19
21394	21848	4,20	40,04
21393	21848	1,19	34,11
21255	21255	0,00	43,46
21399	21939	1,95	43,41
23172	21939	1,96	43,00
21392	21848	4,34	38,80
23181	23181	0,00	41,13
21390	21390	0,00	30,51
21400	21939	2,00	42,52
21848	21848	0,00	34,96
21391	21390	2,81	33,46
22889	23181	1,76	42,30
21395	21390	1,49	31,77

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethacridinlactat-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20750-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Aethacridinum lacticum monohydricum; Ethacridini lactas monohydricus; Rivanol®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ethacridinlactat…	`12149507`	20750	40	`20120619`
Fagron	Ethacridinlactat…	`13I24-N03`	21265	40	`AR-15-FG-007011-02`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ethacridinlactat…	1206016-02	21636	60	20121019
Fagron	Ethacridinlactat…	15A29-B02-306219	22500	40	20150205
Euro OTC	Ethacridinlactat…	1412034-02	22733	40	20150223
Caelo	Ethacridinlactat…	16273403	23247	40	20161122

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ethacridinlactat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23671	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23798	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146	24355	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 185 Spektren von 119 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 60 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11/07-N05	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	10288702	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11J07-N05	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12A02-N10	1
Finze	Ethacridinlactat-Monohydrat	90601	1
Phoenix	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N135-15	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	3
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	5
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	4
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201205001	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007V-03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12/24-N04	2
Phönix	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12C30-N07	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12J24-N04	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007-01	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	3
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	8
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	2112A-02196	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12268407	3
Phonix	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	6
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	4
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13l24-N03	1
phoenix 18.11.2014	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	6
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007v-03	1
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	914E-02196	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15/214/R	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203401	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	5
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12324N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177603	4
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	1
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177608	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438003	4
Ebert & Jacobi 19.07...	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	4
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16e20-b11-322514	1
AHL	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-322514	5
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438009	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273403	7
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177612	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273411	9
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272406	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272408	3
Rezepturlager - Verläng...	Ethacridinlactat-Monohydrat	121/15	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	5
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272410	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-328430	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1627412	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	5
Sanacorp HST	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247606	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332303	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	7247805	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	6
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-04	1
Rezepturlager - Verläng...	Ethacridinlactat-Monohydrat	220/17	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332312	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332316	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332316	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203404	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	162734	1

- 92 724 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 765 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethacridinlactat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	110	10	110 868
Typ C	0	173	12	92 724

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	91,6667 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	93,5135 % (> 91,8919 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22500	21265	5,22	22,15
20750	21265	5,14	21,92
21265	21265	0,00	22,13
21636	21265	5,57	21,91
22733	21265	6,75	22,16
23247	21265	5,50	21,91

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethosuximid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	24100-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethosuximid; Ethosuximidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ethosuximid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Katwijk Chemi…	Ethosuximid	451717	24100	40	20180509
Katwijk Chemi…	Ethosuximid	451645	24101	40	1807457

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 169 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Katwijk Chemie BV	Ethosuximid	451644	24102	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethosuximid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	108 169
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24100	24101	6,87	41,40
24101	24101	0,00	41,57

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethylhydrogenfumarat-Calcium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21532-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Calcium; Calcii ethylhydrogenfumaras; Calcii ethylhydrogenofumaras; Monoethylfumarat-Calcium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum…	`13B25-N08`	21532	60	1411090
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	`1310029-01`	21562	60	20131126
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	`1306012-01`	21641	60	1505456
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	`1510005`	21938	60	20151030*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1601011	22294	60

- 110 928 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005-01	12

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	60	0	110 928
Typ C	0	11	1	92 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21532	21532	0,00	45,51
21562	21641	14,09	40,71
21641	21641	0,00	22,21
21938	21938	0,00	55,01

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethylhydrogenfumarat-Magnesium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21533-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Magnesium; Magnesii ethylhydrogenofumaras; Monoethylfumarat-Magnesium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum…	`13G10-N01`	21533	60	`1411091`
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	`1510006`	21937	60	`20151030`*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	`1601010`	22290	60	`20160114`*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	`1510006-01`	23008	40	`AR-18-FG-000547-01`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1306014-01	21642	60

- 110 928 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	14H27-B04-299502	6

- 92 903 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	35	25	110 928
Typ C	0	6	0	92 903

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	58,3333 % (> 53,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21937	21937	0,00	40,36
22290	22290	0,00	43,68
21533	21533	0,00	55,96
23008	23008	0,00	35,17

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fampridin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20902-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fampridin; 4-Aminopyridin; Fampridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Fampridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fampridin	`13G26-N06`	`20902`	40	`1402686`
Fagron	Fampridin	`14D11-B06-293750`	`21541`	60	`20140113`
Fagron	Fampridin	`16D11-B07-318220`	`22491`	40	`AR-16-FG-011566-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fampridin	16276001	22881	40	20161024
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894	40	20160609
Caelo	Fampridin	16276001	22905	40	20161024
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22945	40	20160609
Caelo	Fampridin	16276001	23074	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	23237	40	20161024
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	24439	40	20180103
Caelo	Fampridin	190675	24724	40	20190506*
Caelo	Fampridin	180219	24756	40	20180214*
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	24439SI	40	20180103
Caelo	Fampridin	180219	24756SI	40	20180214*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 580 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 669 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Fampridin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Fampridin	172170	23653	40
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894SI	40
Caelo	Fampridin	190675	24724SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fampridin	13C07-B02-289395	1
Fagron	Fampridin	14D11-B06-296110	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-301641	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-304961	1
Fagron	Fampridin	16D11-B07	1
Caelo	Fampridin	15350001	1
Inresa	Fampridin	220825	1
Caelo	Fampridin	15350002	1
Caelo	Fampridin	16276001	1
Caelo	Fampridin	16276002	3
Fagron	Fampridin	17/19-B01-339467	1
Fagron	Fampridin	16/19-Bo4-330727	1
Fagron	Fampridin	17D19-B01-333745	1
Caelo	Fampridin	17217003	2
Caelo	Fampridin	24111801	1
Fagron	Fampridin	18121801	1

- 92 890 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 813 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fampridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	580	0	107 669
Typ B	0	113	7	110 868
Typ C	0	19	0	92 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	94,1667 % (> 91,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24756	24756	0,00	65,12
22945	22491	6,71	70,14
24724	24724	0,00	64,75
20902	20902	0,00	61,81
21541	20902	3,62	61,23
22491	22491	0,00	67,70
22881	22491	15,60	63,29
22894	22491	2,12	68,74
22905	22491	15,17	63,20
23074	22491	16,86	63,92
23237	22491	18,89	64,57
24439	22491	6,11	66,15

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Finasterid (Form III)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20955-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Finasterid (Form III); Finasteridum (Form III)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Finasterid (Form III)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Finasterid (Form…	`13I03-N01`	`20955`	40	`1411272`
Euro OTC	Finasterid (Form…	`1403016-01`	`21626`	60	`1506004`
Fagron	Finasterid (Form…	`14A16-B40-295980`	`21742`	60	`20140317`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Finasterid (Form…	1403016-02	21750	60	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form…	1605020	22565	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form…	1610012	22856	40	20161116*
Fagron	Finasterid (Form…	14A16-B40-295980	21742SI	45	20140317
Euro OTC	Finasterid (Form…	1403016-02	21750SI	51	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form…	1605020	22565SI	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form…	1610012	22856SI	33	20161116*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 469 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 780 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 351 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1704004	23151	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010	24129	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1809019	24342	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594SI	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595SI	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010	24129SI	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1809019	24342SI	31

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 637 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Finasterid (Form III)	14111305	1
FRagron	Finasterid (Form III)	13I03-N01	2
Fagron	Finasterid (Form III)	17011303	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	1
Fagron	Finasterid (Form III)	14L23-B02-306981	1
Shandong Northwest Manu…	Finasterid (Form III)	FNA160604	1
Crystal	Finasterid (Form III)	141100801	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1411008-01	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1605020-01	1
Fagron	Finasterid (Form III)	19041707	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1610012-01	2
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1704004-01	5
Euro OTC	Finasterid (Form III)	C1012/116010	1
Phoenix	Finasterid (Form III)	1804010-01	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010-01	2
Caelo	Finasterid (Form III)	1809019-01	1

- 92 886 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 814 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Finasterid (Form III)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	469	0	107 780
Typ B	0	351	0	110 637
Typ C	0	23	0	92 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7207 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2906 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21742	21626	13,17	54,34
21750	21626	11,84	50,00
21626	21626	0,00	42,46
22565	22565	0,00	45,73
22856	22856	0,00	50,10
20955	20955	0,00	49,28

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fluocinolonacetonid, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21031-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinolonacetonid; Fluocinoloni acetonidum micron.; Fluocinolonum acetonatum micron.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	`2804013E-01`	`21031`	60	`1404008`
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	`2804013E-01`	`21077`	60	`20121206`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fluocinolonaceto…	12035003	21756	60	20120321
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	2804013E-01	21822	60	20121206
Fagron	Fluocinolonaceto…	14L19-B04-307101	22267	45	20150219
Caelo	Fluocinolonaceto…	162281	22637	40	20160907*
Fagron	Fluocinolonaceto…	14L19-B04-307101	23080	40	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto…	17F14-B08-350105	24700	40	20171221
Caelo	Fluocinolonaceto…	12035003	21756SI	48	20120321
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	2804013E-01	21822SI	60	20121206
Fagron	Fluocinolonaceto…	14L19-B04-307101	22267SI	45	20150219
Caelo	Fluocinolonaceto…	162281	22637SI	30	20160907*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 588 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 661 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 218 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013E-01	21823	60
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	172130	23674	40
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013E-01	21823SI	46
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-307101	23080SI	20
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	172130	23674SI	12
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	17F14-B08-350105	24700SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 770 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	12035003	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13E22-N10	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013V-03	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-615699	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013E-01	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13L30-B35-295489	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04	4
Fargon/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13L13-B35	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13L30B35295489	1
Fargon/Kehr	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L-19-B04	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	1408022-02	2
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-317248	1
Ichthyol Gesellschaft /…	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-321003	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15K06-B02	1
Eurho	Fluocinolonacetonid, mikroni…	1408022-04	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	16228108	2
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15K06-B02-336730	1
Fagro/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15K06-B02-336730	1

- 92 886 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 812 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	588	0	107 661
Typ B	0	218	0	110 770
Typ C	0	20	3	92 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9796 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,2477 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	86,9565 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21822	21031	15,24	38,90
22267	21031	7,11	40,50
23080	21031	7,12	36,15
21756	21031	11,66	38,16
21031	21031	0,00	41,42
24700	21031	7,13	39,54
22637	22637	0,00	50,63
21077	21031	1,61	40,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Folsäure-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20370-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Folsäure-Hydrat; Acidum folicum hydricum; Folsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* 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 *Folsäure-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Folsäure-Hydrat	12G17-N05	20767	40	20120727
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	21288	40	20140131
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1508024	21891	60	20150902*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036	22554	40	20160429*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009	22868	40	20161201*
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06-322513	23081	40	20160411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Folsäure-Hydrat*.

- 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	Folsäure-Hydrat	1608030	22818	40
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1903033	24608	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Folsäure-Hydrat	13G16-N02	4
Fagron	Folsäure-Hydrat	UT11110182	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1307041-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	13A11-N01	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-01	4
Farmalabor	Folsäure-Hydrat	P1701610	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-02	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1608030-01	1

- 92 892 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Folsäure--Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	17	0	92 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22554	22554	0,00	46,18
21891	21891	0,00	46,96
22868	22868	0,00	46,98
23081	22554	2,78	45,38
20767	22554	3,39	47,21
21288	22554	2,86	46,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fructose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20074-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fructose; Fruchtzucker; Fructosum; Laevulosum; Lävulose

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fructose	1212015-01	21281	40	20130111
Euro OTC	Fructose	1509037	21934	60	20151027*
Euro OTC	Fructose	1512009	22292	60	20160113*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fructose	160667	22481	60	20160425*
Caelo	Fructose	15084311	22490	40	20150316
Euro OTC	Fructose	1701049	22986	40	20170213*
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	23018	40	20160926
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	23082	40	20160926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 869 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 481 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Fructose	1604024	22547	41
Caelo	Fructose	15271213	22583	40
Euro OTC	Fructose	1607030	22693	40
Euro OTC	Fructose	1705002	23391	40
Caelo	Fructose	171439	23422	40
Caelo	Fructose	171439	23673	40
Euro OTC	Fructose	1710034	23901	40
Euro OTC	Fructose	1803040	24087	40
Caelo	Fructose	182916	24364	40
Euro OTC	Fructose	1811018	24486	40
Caelo	Fructose	191699	24739	40
Euro OTC	Fructose	1906017	24792	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 507 Spektren aus insgesamt 2250 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 484 Spektren von 125 *Apo-Ident*-Kunden aus 183 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 180 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	10381011	1
Caelo	Fructose	11258611	1
Caelo	Fructose	10071201	1
Caelo	Fructose	11071201	1
Caelo	Fructose	11258627	3
Fagron	Fructose	12A26-N04	1
Caelo	Fructose	1309213394	1
Fagron	Fructose	12E29-N08	3
Caelo	Fructose	11258628	2
Caelo	Fructose	12132305	5
Noweda	Fructose	1205022-01	1
Caelo	Fructose	11258614	1
Caelo	Fructose	12132309	2
Euro OTC	Fructose	1205022-01	1
Fagron	Fructose	508Q-03394	1
Caelo	Fructose	121e29-n08	1
Caelo	Fructose	12132310	1
Caelo	Fructose	12132314	5
Fagron	Fructose	12H01-N03	1
Euro OTC	Fructose	1201017-01	2
Caelo	Fructose	12H01-N03	1
Fagron	Fructose	13A28-N01	10
Fagron	Fructose	1312A-03394	1
Caelo	Fructose	7051304	1
Caelo	Fructose	13A28-N01	1
Euro OTC	Fructose	1209010-01	1
Caelo	Fructose	21051303	1
Caelo	Fructose	12132301	2
Caelo	Fructose	11I07-N06	1
Caelo	Fructose	12132317	2
Caelo	Fructose	12132313	5
Caelo	Fructose	12132322	2
Fagron	Fructose	12Ho1-N03	1
Caelo	Fructose	3313U-03394	1
Caelo	Fructose	12132325	3
Caelo	Fructose	13098902	3
Euro OTC	Fructose	121201-01pzn	1
Sanacorp	Fructose	K43537721	1
Euro OTC	Fructose	1212015-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	12K28-N06	2
Caelo	Fructose	12132320	1
euroct/gehe	Fructose	1212015-01	1
Fagron	Fructose	13098906	1
Caelo	Fructose	13098906	4
Euro OTC	Fructose	1307022-01	4
Fagron	Fructose	13E27-N07	2
Lihn/Reformhaus	Fructose	713E-03394	2
Gatt-Koller / Phoenix	Fructose	3156/0813	1
Fagron	Fructose	13C25-N03	3
Fagron	Fructose	7K21-N12	1
Caelo	Fructose	13098909	1
Phönix	Fructose	12K28-N06	1
Alliance Health 13.02.2...	Fructose	13C25-NO3	1
Fagron	Fructose	13J18-B06	2
Fagron	Fructose	1107-N06	1
Caelo	Fructose	1114A03394	1
Caelo	Fructose	13098914	2
Caelo	Fructose	13098911	1
Caelo	Fructose	13098917	3
Caelo	Fructose	31031401	1
Euro OTC	Fructose	1401004-01	4
Caelo	Fructose	13098918	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286899	1
Caelo	Fructose	13098915	1
Caelo	Fructose	10051401	1
Caelo	Fructose	13098922	1
Caelo	Fructose	13098913	4
Euro OTC	Fructose	140100401	1
Caelo	Fructose	14096201	2
GEHE 17.06.2014	Fructose	13098913	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-293505	6
Gatt Koller	Fructose	1544/05141914	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286894	1
Phoenix 05.08.2014	Fructose	FR1336122	3
Caelo	Fructose	20081402	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-29350	1
Caelo	Fructose	14096205	3
Caelo	Fructose	14096208	2
Caelo	Fructose	14096203	1
Caelo	Fructose	130998922	1
Alliance health	Fructose	14E01-B04-293505	2
Caelo	Fructose	13E27-N07	1
Caelo	Fructose	7111401	1
Fagron	Fructose	13E27-n07	1
Beiersdorf	Fructose	14096208	1
Synopharm	Fructose	202A052	1
Caelo	Fructose	14096219	4
Phoenix 22.12.14	Fructose	1401004-01	1
Phoenix 22.12.14	Fructose	1307022-01	1
Caelo	Fructose	13098904	1
Caelo	Fructose	14096211	1
Fagron	Fructose	14E01-B04	3
Fagron	Fructose	14E01-B04-297098	2
Euro OTC	Fructose	1410009-01	4
Caelo	Fructose	14096207	1
Euro OTC	Fructose	141000901	2
Caelo	Fructose	18021501	1
fragon	Fructose	FR1413072	1
Caelo	Fructose	9031504	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	K43537721	1
Caelo	Fructose	14096223	5
Caelo	Fructose	14305203	2
Alliance health	Fructose	14K17-B99-300913	3
Fagron	Fructose	14k17-B99	2
Fagron	Fructose	14K17-B99	2
Fagron	Fructose	FR1413072	1
Caelo	Fructose	14096210	1
Caelo	Fructose	14096224	2
Caelo	Fructose	5061503	1
Fagron	Fructose	FR1443072	8
Fagron	Fructose	14E01B04293506	1
Caelo	Fructose	14305204	1
Caelo	Fructose	14305201	1
Caelo	Fructose	1081501	1
Caelo	Fructose	15084305	3
Caelo	Fructose	15084301	3
Caelo	Fructose	1503045-01	2
Caelo	Fructose	15084308	2
Fagron	Fructose	15A16-B07-305241	1
Fagron	Fructose	14E1-B04-293506	1
Euro OTC	Fructose	1503045-01	7
Fagron	Fructose	15A16-B07	1
Caelo	Fructose	15084312	2
Fagron	Fructose	15A16-B07-303124	1
Caelo	Fructose	15A16-B07	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-308950	1
Caelo	Fructose	15A16-B07-305241	1
Caelo	Fructose	14305206	1
Caelo	Fructose	15A16-B07-308950	2
Fagron	Fructose	15l21-B01-312701	1
Fagron	Fructose	15/21-B01-312700	1
Caelo	Fructose	15271205	5
Fagron	Fructose	3014Q-03394	1
Caelo	Fructose	1509037-01	2
EuRho	Fructose	1509037-01	4
Euro OTC	Fructose	1509037-01	5
Fagron	Fructose	15I21-B01	1
Euro OTC	Fructose	1512009-01	7
Fagron	Fructose	15/21-B01	1
euro//Noweda	Fructose	1509037-01	1
Fagron	Fructose	1170	1
Jenne	Fructose	15A16-B07	1
Jenne	Fructose	14A16-B07	1
Caelo	Fructose	15271214	2
Fargon	Fructose	15I21-B01-312701	1
Caelo	Fructose	15084311	1
Caelo	Fructose	152711201	1
Caelo	Fructose	15271213	6
Euro/Gehe	Fructose	1604024-01	1
Caelo	Fructose	15271208	1
Ebert & Jacobi 08.08.16	Fructose	1604024-01	1
EuRho/Noweda	Fructose	1604024-01	1
Caelo	Fructose	15271201	1
Caelo	Fructose	15271209	3
Euro OTC	Fructose	1604024-01	3
Euro/Gehe	Fructose	1607030-01	1
Caelo	Fructose	16066103	3
apo-ident	Fructose	1607030-01	2
Gehe	Fructose	1607030-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Fructose	1607030-01	12
Caelo	Fructose	15271215	3
Fagron	Fructose	1521-B01-323021	1
Phoenix	Fructose	15I21-B01	1
Caelo	Fructose	16066106	9
Fagron	Fructose	516Q-03394	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323021	1
Caelo	Fructose	16066107	7
Euro OTC	Fructose	AD15190330	1
Caelo	Fructose	23021708	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323021	5
Euro OTC	Fructose	1610033-01	7
Caelo	Fructose	1610033-01	2
Fagron	Fructose	326259	1
Fagron	Fructose	15/21-B01-323021	1
Euro/Noweda	Fructose	1610033-01	2
Fagron	Fructose	15I21-B01-323020	1
Caelo	Fructose	17007701	4
Fagron	Fructose	16H05-B01	2
Euro OTC	Fructose	1701049-01	12
Caelo	Fructose	17007702	1
Caelo	Fructose	16066101	2
Euro OTC	Fructose	AD16C91215	1
Caelo	Fructose	170104901	1
Caelo	Fructose	17007708	1
Caelo	Fructose	5081701	1
Fagron	Fructose	16H05-B01-330164	2
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	16283910	1
Finteler Apotheke	Fructose	16283910	1
Caelo	Fructose	16283910	3
Euro OTC	Fructose	1705002-01	4
Caelo	Fructose	17007707	2
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	1
Noweda	Fructose	16283910	1
EuRho	Fructose	1705002-01	1
Caelo	Fructose	1701034-01	1
Caelo	Fructose	2117E-03394	1
Caelo	Fructose	13111705	1
Fagron	Fructose	17007701	1
Fagron	Fructose	1705002-01	1
Euro OTC	Fructose	1710034-01	12
Caelo	Fructose	1705002-01	1
Noweda	Fructose	1710034-01	1
Caelo	Fructose	17143902	5
euro//Noweda	Fructose	1710034-01	1
Caelo	Fructose	1710034-01	2
Noweda	Fructose	17143902	1
EuRho	Fructose	171003401	2
Euro OTC	Fructose	171003401	1
Caelo	Fructose	13041802	1
Caelo	Fructose	17143903	1
Caelo	Fructose	9061804	1
Caelo	Fructose	18061801	1
Caelo	Fructose	17346404	16
Euro OTC	Fructose	1803040-01	7
Caelo	Fructose	18082002	4
Caelo	Fructose	17346405	1
Caelo	Fructose	17346411	2
Caelo	Fructose	31101810	1
Caelo	Fructose	18062005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Fructose	1803040-012	1
Caelo	Fructose	18082005	12
Euro OTC	Fructose	180304001	1
Euro OTC	Fructose	1803040-1	1
Fagron	Fructose	18082005	1
Euro OTC	Fructose	1811018-01	1
Caelo	Fructose	18291605	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18291602	1

- 92 425 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 647 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fructose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	107 869
Typ B	0	481	0	110 507
Typ C	0	484	0	92 425

Die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,7526 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 98,7603 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21281	22481	6,24	28,37
21934	21934	0,00	25,78
22292	22292	0,00	30,55
22481	22481	0,00	29,68
22490	22292	1,72	29,82
22986	22986	0,00	27,76
23018	22292	1,92	29,46
23082	22292	2,47	29,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Furosemid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20944-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Furosemid; Furosemidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Furosemid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Furosemid	`13A22-N08`	`20944`	40	`1401379`
Fagron	Furosemid	`14K10-B02-301746`	`21819`	60	`20141215`
Fagron	Furosemid	`17D06-B01-338982`	`23940`	40	`20170626`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Furosemid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23083	40
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23084	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Furosemid	12A18-N03	1
Fagron	Furosemid	11K21-N26	1
Fagron	Furosemid	13A22-N08	4
Fagron	Furosemid	1095H2RI	1
Alliance Healthcare/Hed…	Furosemid	12/13-N06	1
Fagron	Furosemid	12I13-No6	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40	2
Fagron	Furosemid	13E28-B40-295538	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40-289433	1
IPCA/Noweda	Furosemid	11D29-N08	1
Fagron	Furosemid	15L10-B02-316506	2
Caelo	Furosemid	16B15-B06	1
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	1
Fagron	Furosemid	16/26-B04-329253	1
Phoenix	Furosemid	17D06-B01-338982	1
Fagron	Furosemid	17d06-b01-335672	1
Fagron	Furosemid	AM20216066	1
Fagron	Furosemid	17D06-B01-335672	1
Fagron	Furosemid	18C27-B02	1

- 92 885 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 811 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Furosemid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	24	0	92 885

Die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
20944	20944	0,00	55,65
21819	20944	6,51	55,22
23940	20944	6,44	54,59

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fusidinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20780-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fusidinsäure; Acidum fusidicum; Acidum fusidinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Fusidinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fusidinsäure	12G04-N01	20780	40	1401162
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	21733	60	20140113
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	21897	60	20140605

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Fusidinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	`15I10-B02-322112`	`23069`	40
Fagron	Fusidinsäure	`17J06-B02-343675`	`23943`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	12B23-N03	1
Fagron	Fusidinsäure	13A07-N10	2
Fagron	Fusidinsäure	12G04-No1	1
Fagron	Fusidinsäure	13H19-N05	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289514	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	2
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01	1
Fagron	Fusidinsäure	4113U-07034	1
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	3
Fagron	Fusidinsäure	15/10-B02-314192	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02	1
Fagron	Fusidinsäure	1510-B02319231	1
Ebert 24.08.16	Fusidinsäure	1510-B02319452	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-326182	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10B02-319231	1
Fagron	Fusidinsäure	116E-03682	1
Fagron	Fusidinsäure	17G06-B99-337953	1
Fagron	Fusidinsäure	15/10-b02	2
Phoenix/Cealo	Fusidinsäure	701714-0003/0918A-07	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-343677	1
Fagron	Fusidinsäure	FS655	1

- 92 883 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fusidinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	79	1	110 908
Typ C	0	25	1	92 883

Die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % ($> 99{,}9908$ %)	100,0000 % ($> 96{,}2500$ %)
Typ B	100,0000 % ($> 99{,}9892$ %)	98,7500 % ($> 95{,}0000$ %)
Typ C	100,0000 % ($> 99{,}8864$ %)	96,1538 % ($> 84{,}6154$ %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20780	20780	0,00	23,13
21733	20780	2,75	23,77
21897	20780	8,53	21,44

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gelatine, weiß**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20206-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gelatine, weiß; Gelatina alba; Gelatine

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Gelatine, weiß* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelatine, weiß	`11334025`	`20898`	40	`20111214`
Caelo	Gelatine, weiß	`15320504`	`22499`	40	`AR-16-FG-014461-01`
Caelo	Gelatine, weiß	`15320504`	`22582`	45	`AR-16-FG-011564-01`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 125 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 124 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Gelatine, weiß*.

- 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	Gelatine, weiß	172772	23792	40
Caelo	Gelatine, weiß	154419	23793	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	4110I-01578	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019308	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334020	1
Caelo	Gelatine, weiß	12354401	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	4
Euro OTC	Gelatine, weiß	1106021-01	2
Caelo	Gelatine, weiß	12354507	3
Caelo	Gelatine, weiß	14130901	2
Caelo	Gelatine, weiß	14130912	1
EuRho / 20	Gelatine, weiß	1106021-01	1
Caelo	Gelatine, weiß	15320502	2
Caelo	Gelatine, weiß	15084806	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084801	1
Caelo	Gelatine, weiß	8031701	1
Caelo	Gelatine, weiß	1544191916	1
Caelo	Gelatine, weiß	8051811	1
Caelo	Gelatine, weiß	15441922	1

- 92 884 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 814 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gelatine, weiß* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	125	0	108 124
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	24	1	92 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,2000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
20898	22582	6,74	17,12
22499	22499	0,00	12,35
22582	22582	0,00	12,61

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gentamicinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20640-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gentamicinsulfat; Gentamicini sulfas; Gentamycinsulfat; Gentamycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gentamicinsulfat	`12B21-N02`	`20661`	40	`1411075`
Euro OTC	Gentamicinsulfat	`1305047-01`	`21081`	30	`20130919`
Caelo	Gentamicinsulfat	`13205003`	`21580`	60	`20130723`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582	60	1411076
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684	60	20140616
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21697	45	AR-15-FG-012403-01
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837	60	0000010321
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	22604	40	20150119
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036	22857	40	20161124*
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	23210	40	20160411
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	23782	40	1804343
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882	40	20171206*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036	24866	40	20190823*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 595 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 107 654 Spektren aus insgesamt 1890 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054	22568	40
Caelo	Gentamicinsulfat	170996	23335	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013	24300	40
Caelo	Gentamicinsulfat	183001	24357	40
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578SI	60

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580SI	60
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684SI	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837SI	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882SI	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013	24300SI	40
Caelo	Gentamicinsulfat	183001	24357SI	40

- 110 408 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 893 Spektren von 383 *Apo-Ident*-Kunden aus 231 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 218 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	11113303	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-01	3
Caelo	Gentamicinsulfat	11113304	1
Phönix	Gentamicinsulfat	11113309	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-02	3
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	11113308	4
Fagron	Gentamicinsulfat	11K21-N17	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13091207	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3110806	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163204	4
Fagron	Gentamicinsulfat	1221-n02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-03	5
Caelo	Gentamicinsulfat	12163206	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1710I-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fagron	Gentamicinsulfat	11k21-n17	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-01	12
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163207	3
Caelo	Gentamicinsulfat	12146602	8
Caelo	Gentamicinsulfat	12163209	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Anzag	Gentamicinsulfat	12146602	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG11112482	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146605	4
Fagron	Gentamicinsulfat	12117-no2	1
phönix	Gentamicinsulfat	1214605	1
Noweda	Gentamicinsulfat	12146602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09-N10	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
vdl	Gentamicinsulfat	12146602	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146604	6
Phönix	Gentamicinsulfat	12146602	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-02	17
EuRho	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26-N05	9
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	12D6-N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13D24-N05	8
Caelo	Gentamicinsulfat	12146611	11
Caelo	Gentamicinsulfat	12146612	2
Gehe	Gentamicinsulfat	12146604	1
Fujian Fukang Pharmaceu...	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fagron	Gentamicinsulfat	10A29-N06	1
EuRho	Gentamicinsulfat	FG1112482	1
Caelo	Gentamicinsulfat	6082013C	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189603	3
Fargon	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189602	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat		1
Fagron	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189606	6
Caelo	Gentamicinsulfat	100017814	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189607	11
Caelo	Gentamicinsulfat	73402189	1
Alliance Healthcare	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Caelo	Gentamicinsulfat	312012	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1205021-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	9
Caelo	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13189607	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189607	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189607	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504701	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189611	9
Phoenix	Gentamicinsulfat	12D26-N05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189608	2
Gehe am 24.2.14	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286568	1
Caelo	Gentamicinsulfat	31032014E	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05	1
PHOENIX 10.03.2014	Gentamicinsulfat	1305047	1
Phönix	Gentamicinsulfat	13189611	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189612	13
Fagron	Gentamicinsulfat	1319-B05-286565	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189608	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	13189611	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1305122	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	2
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1212646	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189611	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189613	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504703	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	11
Noweda	Gentamicinsulfat	13189612	1
Fujian Fukang Pharmacea…	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	1
Euroo/Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290858	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189614	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	8
Fagron	Gentamicinsulfat	19-B05-286568	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13F13-N01	1
Fujian Fukang Pharmaceu…	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	1
Anzag	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03	3
Caelo	Gentamicinsulfat	7011505	1
AHD 29.10.14 EK6,12	Gentamicinsulfat	13205004	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	4
Caelo	Gentamicinsulfat	13205005	14
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14a30-b04-290858	1
Sanacorp 06.01.15 EK 6,20	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	23012015E	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Gehe	Gentamicinsulfat	FG1307194	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205004	1
Fargron/AHD	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-01	4
Caelo	Gentamicinsulfat	13205006	6
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294835	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14e08b03300619	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-03	2
Fujian Fukang Pharmacea…	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702403	1
Anzag	Gentamicinsulfat	1407024-01	1
AHD	Gentamicinsulfat	13205005	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14353503	13
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024	1
Caelo	Gentamicinsulfat	130205005	1
Noweda	Gentamicinsulfat	1305005	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03(2mal)	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353502	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13205007	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-301951	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1435303	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702404	3
Caelo	Gentamicinsulfat	17081502	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303640	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-04	5
Noweda	Gentamicinsulfat	140702404	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	11
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	14353503	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-01	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14081307	2
Phönix	Gentamicinsulfat	14353502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-01	10
Caelo	Gentamicinsulfat	15226502	14
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-B06-303640	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	13024-N05	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG1501009	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601601	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-b06-303640	2
Caelo	Gentamicinsulfat	143533504	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	5
Caelo	Gentamicinsulfat	15226501	16
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-02	24
Caelo	Gentamicinsulfat	143535	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14353505	3
Caelo	Gentamicinsulfat	20161102-4	1
Noweda	Gentamicinsulfat	14353504	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226502	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303636	1
Caesar&Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	15226501	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601602	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15b03-b07-309482	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4988304	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226501	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258803	12
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28B06303646	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15258802	14
Caelo	Gentamicinsulfat	4563125	1
AHD /Pharmachem Pößneck	Gentamicinsulfat	1506016-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	80616-2	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3714I-01582	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15258802	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07	1
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1503073	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-316255	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-320305	3
Caesar&Loretz GmbH,25.0...	Gentamicinsulfat	15258802	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Yantai Justaware Pharma...	Gentamicinsulfat	14K28-B06	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-01	17
Caelo	Gentamicinsulfat	15226508	2
Fagron	Gentamicinsulfat	11604054-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15803-B07-309482	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-01	3
Caelo	Gentamicinsulfat	15258810	12
Caelo	Gentamicinsulfat	150320G	1
Caelo	Gentamicinsulfat		3
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-319740	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	160405401	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258808	6
Audor Pharma	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322945	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1528802	1
Eurimpharm1	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
AHD Lamotte GmbH	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326632	4
PHÖNIX	Gentamicinsulfat	15226514	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-02	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	15226514	4
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322936	2
Fagron	Gentamicinsulfat	10C22N02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29B09322936	1
Ichthyol/ALH	Gentamicinsulfat	15258810	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226518	5
Caelo	Gentamicinsulfat	15226513	1
ALH	Gentamicinsulfat	15258813	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326635	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16119302	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258813	10
Sanacorp	Gentamicinsulfat	161003601	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258809	1
Gehe	Gentamicinsulfat	15226517	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322928	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14081307	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1610036-01	6
Caelo	Gentamicinsulfat	15226517	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1260417	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	15
Caelo	Gentamicinsulfat	15258815	2
Klosterring	Gentamicinsulfat	15G29-B09	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	3
Caelo	Gentamicinsulfat	15258816	13
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29B0932632	1
ALH	Gentamicinsulfat	15258816	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15258816	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	1
Eurho/Noweda	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258819	5
GEHE	Gentamicinsulfat	15258815	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258818	21
Fagron	Gentamicinsulfat	16829-B01-328731	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	161003601	3
GEHE	Gentamicinsulfat	15258808	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-015339	1
Fagron	Gentamicinsulfat	5214A-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15128818	1
Noweda	Gentamicinsulfat	15258818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20170829/1	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258805	1
Caelo	Gentamicinsulfat	115258818	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15258816	1
Sanacorp WE: 28.09.17 ...	Gentamicinsulfat	15258825	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099603	16
Caelo	Gentamicinsulfat	1528818	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1610036-01	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15258825	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099601	2
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328915	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17G27-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15121722	2
Caelo	Gentamicinsulfat	17099606	8
Fagron	Gentamicinsulfat	17G27-B05-340121	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099604	12
Phoenix	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328731	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1709601	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-01	16
Euro OTC	Gentamicinsulfat	180208G/1711025-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	161003602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-02	9
Caelo	Gentamicinsulfat	17099608	10
Celo/Jenne	Gentamicinsulfat	17099603	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099606-20180404Ma1	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18041804	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12011801	1
euro AHD	Gentamicinsulfat	1711025-015586	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17099608	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358603	13
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1603072	1
	Gentamicinsulfat	1610038-01	1
Gehe/Euro	Gentamicinsulfat	1610036-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Kehr	Gentamicinsulfat	110036-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349025	5
Bombastus	Gentamicinsulfat	700175	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	FG1711309	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	17358609	2
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-350	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-02	4
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	17099606	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358604	3
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-350204	2
Apo Ident/ Noweda	Gentamicinsulfat	1711025	1
Fujian	Gentamicinsulfat	FG1706157	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4318A-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358609	12
Delta Apotheke	Gentamicinsulfat	17358604	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025-02	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358604	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358610	3
Caelo	Gentamicinsulfat	18Go6-351916	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12B02350204	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349026	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358616	8
Phoenix	Gentamicinsulfat	1711025-02	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1808013-01	2
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358618	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013-01	2
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358607	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358618	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1808013-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17332419	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09-354797	1
Nachprüfung	Gentamicinsulfat	123456	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09-351916	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18300104	4
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300104	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358619	1

- 92 016 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 604 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gentamicinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	595	0	107 654
Typ B	0	514	66	110 408
Typ C	0	832	61	92 016

Die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9916 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	88,6207 % (> 88,1034 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	93,1691 % (> 92,8331 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21697	21697	0,00	28,42
22857	22857	0,00	34,78
23782	23782	0,00	29,43
22604	21837	1,94	29,09
21580	21837	3,94	30,03
23210	24866	2,44	27,37
21837	21837	0,00	28,01
24866	24866	0,00	29,18
20661	20661	0,00	35,44
21684	21582	3,09	26,55
21582	21582	0,00	25,90
21081	21837	3,02	31,86
23882	23882	0,00	30,55

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glucose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20982-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose; Glucosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* 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 *Glucose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose	12294514	20982	40	1402475
Caelo	Glucose	14033901	21363	40	20140214
Caelo	Glucose	14142310	21703	45	20140523
Caelo	Glucose	16050501	22586	40	20160317
Caelo	Glucose	190380	24511	40	20190411*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 205 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 108 044 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glucose*.
- 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	Glucose	16157401	23583	40
Caelo	Glucose	180129	23820	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 464 Spektren von 104 *Apo-Ident*-Kunden aus 159 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 153 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	106213393	1
Caelo	Glucose	25061204	1
Caelo	Glucose	208223393	1
Caelo	Glucose	12141706	3
Caelo	Glucose	16101204	1
Caelo	Glucose	11358823	1
Caelo	Glucose	16101205	1
Jenne	Glucose	12141705	1
Caelo	Glucose	712213393	1
Caelo	Glucose	12141718	3
Caelo	Glucose	12141715	1
Caelo	Glucose	402313393	2
Caelo	Glucose	1001313393	1
Caelo	Glucose	12141717	1
Caelo	Glucose	12294510	3
Caelo	Glucose	12294509	2
Caelo	Glucose	12294505	3
Caelo	Glucose	12141714	2
Caelo	Glucose	26041303	1
Sanacorp	Glucose	12294509	1
Caelo	Glucose	12141705	1
Caelo	Glucose	2013Q-03393	1
Caelo	Glucose	15051301	1
Caelo	Glucose	12294515	2
Caelo	Glucose	2513M03393	1
Caesar&loretz,Anzag	Glucose	12294509	1
Caelo	Glucose	13178704	3
Caelo	Glucose	12294517	1
Caelo	Glucose	12294514	2
Caelo	Glucose	12294519	1
Caelo	Glucose	13178702	1
Caelo	Glucose	3513I-03393	1
Caelo	Glucose	13178711	2
Caelo	Glucose	13178707	2
Caelo	Glucose	13178715	4
Phönix	Glucose	13178701	1
Caelo	Glucose	4313Q3393	1
Caelo	Glucose	AKD14	1
Caelo	Glucose	12294509-3425311150	1
Caelo	Glucose	13178716	1
Caelo	Glucose	4713l-03393	1
Caelo	Glucose	13178718	1
Caelo	Glucose	1317815	1
Caelo	Glucose	5013I3393	1
Caelo	Glucose	214U-03393	1
Fagron	Glucose	13178716	1
Caelo	Glucose	13329501	3
Caelo	Glucose	13329504	2
Caelo	Glucose	13329512	7
GEHE	Glucose	13178715	1
Caelo	Glucose	1114A03393	1
Anzag	Glucose	13329505	1
Caelo	Glucose	14033902	4
Caelo	Glucose	1614U3393	1
Caelo	Glucose	1914I03393	1
Caelo	Glucose	13329503	3
Caelo	Glucose	14033906	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	14051401	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose	13329514	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose	14033902	1
Caelo	Glucose	14033907	5
Caelo	Glucose	14033901	2
GEHE 17.07.2014	Glucose	14033907	1
Caelo	Glucose	5081401	1
Caelo	Glucose	3214M-03393	1
Caelo	Glucose	13178701	2
Caelo	Glucose	14142301	1
Fagron	Glucose	14142303	1
Caelo	Glucose	23091401	1
Caelo	Glucose	14033908	2
Caelo	Glucose	14142303	3
Caelo	Glucose	14142304	1
AHD	Glucose	14033908	1
Caelo	Glucose	14142308	1
Caelo	Glucose	3121402	1
Caelo	Glucose	13178712	1
Caelo	Glucose	14142313	2
Caelo	Glucose	14142310	4
Caelo	Glucose	14142314	3
Gehe 27.11.14	Glucose	14142309	1
Caelo	Glucose	14319302	1
Caelo	Glucose	14319304	6
Caelo	Glucose	6031505	1
Phoenix	Glucose	14142310	1
Gehe Kassel	Glucose	14142313	1
Caelo	Glucose	13041501	1
Caelo	Glucose	14319309	3
Caelo	Glucose	1439304	1
Apotheke-SiO2-Mischung	Glucose	18/15	1
Caelo	Glucose	15095001	8
Caelo	Glucose	4071505	1
Caelo	Glucose	15095004	3
Caelo	Glucose	14319310	2
Caelo	Glucose	15095005	2
Caelo	Glucose	14319308	1
Caelo	Glucose	15148802	6
Caelo	Glucose	15148809	1
Caelo	Glucose	10091503	1
Caelo	Glucose	15095003	2
Caelo	Glucose	15148801	4
Caelo	Glucose	15148803	1
Caelo	Glucose	15148810	4
Apotheke/Defektur Misch...	Glucose		1
Caelo	Glucose	15148807	3
Rondell Apotheke	Glucose	15329003	1
Caelo	Glucose	1415U-03393	1
Caelo	Glucose	15148808	3
Caelo	Glucose	15329001	6
Caesar&Loretz	Glucose	15148808	1
Caelo	Glucose	1509500	3
Euro OTC	Glucose	15148808	1
Caelo	Glucose	15148813	1
Caelo	Glucose	15329004	4
Caelo	Glucose	15329005	4
Fagron	Glucose	15329005	2
Caelo	Glucose	15329006	7
Caelo	Glucose	15329008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	16050504	1
Caelo	Glucose	16050501	12
Caelo	Glucose	15329002	2
Phoenix	Glucose	15148801	1
Phoenix	Glucose	15329010	2
Caelo	Glucose	16050503	15
Caelo	Glucose	16050502	9
Caelo	Glucose	15329010	2
Klenk	Glucose	16050502	1
Caelo	Glucose	1650502	1
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose	17/16	1
Phoenix	Glucose	16050503	4
Bombastus	Glucose	160505202	1
Allianc. Healthc. /c	Glucose	16050510	1
Caelo	Glucose	16050510	2
Caelo	Glucose	16157403	24
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	16157403	1
Gehe	Glucose	16157403	2
Caelo	Glucose	160308G	1
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose	34/16	1
Caelo	Glucose	16157406	17
GEHE	Glucose	16157406	1
Caelo	Glucose	16050507	2
Caelo	Glucose	16050508	1
Caelo	Glucose	8031703	1
Euro OTC	Glucose	16050502	2
Phoenix	Glucose	16050501	1
Caelo	Glucose	17041701	1
Caelo	Glucose	16157411	7
Caelo	Glucose	2051701	1
Caelo	Glucose	16328801	11
Caelo	Glucose	1061703	1
Caelo	Glucose	6071717	1
Caelo	Glucose	551616157406	1
GEHE	Glucose	16328801	1
Caelo	Glucose	7091705	1
21.03.2017	Glucose	6910499	1
Caelo	Glucose	16328805	11
Audor Pharma	Glucose	16157402	3
Caelo	Glucose	16157402	3
GEHE	Glucose	16328805	1
Caelo	Glucose	18111702	1
Caelo	Glucose	16328803	7
Caelo	Glucose	28111714	1
Caelo	Glucose	16328812	8
Caelo	Glucose	15021801	1
Euro OTC	Glucose	18012905	3
GEHE	Glucose	18012902	2
Caelo	Glucose	16328811	1
Caelo	Glucose	18012902	9
Caelo	Glucose	18012905	3
Caelo	Glucose	16328807	3
Caelo	Glucose	12041801	1
Caelo	Glucose	14051802	1
Caelo	Glucose	18012907	9
Phönix/Fagon	Glucose	16328807	1
Caelo	Glucose	15081831	1
Caelo	Glucose	8091810	1
Nachprüfung	Glucose		1
Caelo	Glucose	18012911	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	18012909	2
Caelo	Glucose	18012912	4
Caelo	Glucose	17111803	1
Caelo	Glucose	18012914	2
Caelo	Glucose	18012913	2
Caelo	Glucose	2021902	1
Caelo	Glucose	18012915	8
Caelo	Glucose	18012917	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012912	1
Ichtyol-Ges HH/Sanacorp	Glucose	18012909	1
Caelo	Glucose	1812913	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012915	2
Caelo	Glucose	18012921	2
Euro OTC	Glucose	18012922	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012926	1
Caelo	Glucose	19038002	1

- 92 445 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 672 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	205	0	108 044
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	446	18	92 445

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0732 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,1207 % (> 95,4741 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22586	20982	3,11	52,22
20982	20982	0,00	50,30
21363	24511	9,37	53,24
21703	20982	4,29	52,36
24511	24511	0,00	55,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glucose-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20031-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Dextrose; Glucosum monohydricum; Saccharum amylaceum; Traubenzucker

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Glucose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	20799	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	21274	40	20140304
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905	60	20150914*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308	60	20160129*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006	22538	40	20160511*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002	23006	40	20170213*
Caelo	Glucose-Monohydrat	171368	23304	40	20170601*
Caelo	Glucose-Monohydrat	173050	23802	40	20171110*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005	24162	40	20180718*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	21285	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	22692	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	23025	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	23545	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009	23897	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020	24418	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	190733	24506	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029	24640	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1908012	24860	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1400 Spektren von 315 *Apo-Ident*-Kunden aus 304 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 299 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082014	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1707004-01	5
Eurho/Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082020	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1134506	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1406212209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	8G31-N09	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314516	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	3
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	30912HML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E524W	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-02	4
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	120912HML02	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110912HML01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	11
Fagron	Glucose-Monohydrat	151780-0004	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-01	3
EuRho	Glucose-Monohydrat	2710Q-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E267X	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314528	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-NO01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2023012-1	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-NO1	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314526	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284202	6
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	180213HJK01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-01	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284204	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	270313PML01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2313E-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	6
Fagron	Glucose-Monohydrat	12B09-N05	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13AN01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Glucose-Monohydrat	1210034	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-No1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2013U-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284206	5
Dextro/Krieger/15.05.13	Glucose-Monohydrat	13092	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-NO1	2
Dextro Energy GmbH/Sana...	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Fargron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E571X	1
Roquette Lestrem FR/ No...	Glucose-Monohydrat	1210034-02	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	8
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284222	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284219	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	5
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-n01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25N09	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284229	3
Phönix	Glucose-Monohydrat	1210334-02	1
Fargon	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	3413E-02209	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110913HJK02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314519	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	17
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-01	4
dextro energy / Noweda	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4213Q-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157002	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157005	12
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	31102013B	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284230	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	130503001	1
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	13171	1
Fragon	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157008	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157007	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157004	1
Caesar & Lorenz	Glucose-Monohydrat	13157007	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157011	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157012	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1114U2209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-01	15
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157019	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284231	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5051401	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291143	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157022	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	13157026	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101902	2
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
pharma gmbh	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157026	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101901	1
Cealo	Glucose-Monohydrat	13157017	1
Gutenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18071402	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	12284230	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291353	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102401	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157013	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1103027-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102411	4
sanacorp	Glucose-Monohydrat	13157026	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102412	7
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14102412	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H14-B06-289483	1
Fagron	Glucose-Monohydrat		1
AHD	Glucose-Monohydrat	14102407	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102407	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-01	16
Fagron	Glucose-Monohydrat	E0AJ5	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2101402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102418	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140004-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102416	5
Ph.Eur.8.0	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02142614	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02141714	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4163	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102424	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-02	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102420	5
Sonnenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102427	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102415	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4164	1
Dextro EnergyGmbH	Glucose-Monohydrat	L4036	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	14005004-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102421	4
Fagron	Glucose-Monohydrat	15B01291137	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291138	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08-298602	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Dextro EnergyGmbH	Glucose-Monohydrat	L4273	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102430	3
Cealo	Glucose-Monohydrat	14102430	1
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	14102430	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334802	10
Caelo	Glucose-Monohydrat		2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	11021509	1
Noweda 10.02.2015	Glucose-Monohydrat	14334802	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	3/AKD100	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	14334802	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-01	6
Roquette Freres/AHD	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4274	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334810	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	141001901	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334806	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	200415PJK01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334808	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334807	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334811	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14D30-B06-294678	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	96-01	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	14334810	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-02	4
Caello/Phönix	Glucose-Monohydrat	15095601	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095601	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	28051507	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095602	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095605	3
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	40615HJK01	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1405004-02	1
sana	Glucose-Monohydrat	15095601	2
EuRho/GEHE	Glucose-Monohydrat	1410019-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1410019-02	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08-298601	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095611	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04B8298602	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095612	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180005	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095606	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180001	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095603	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-01	14
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15095601	1
Noweda 30.07.2015	Glucose-Monohydrat	15095612	1
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1282J14	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1521-B06-309508	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180003	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180002	15
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	160915HML01	1
Euro/ Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1504028-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	15A21-B06-309508	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	1407-808-307707	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-02	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-03	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-01	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334809	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180012	16
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180010	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180015	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	1518002	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	151780	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2315Q-02209NP	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180016	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15040281	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150900601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150402801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-02	4
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15180013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180013	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15180010	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304	25
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413401	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413402	6
Caeolo/Noweda	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413302	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304/20160309/6	1
Caesa/Phoenix	Glucose-Monohydrat	15413304	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413410	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	613011-3p	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1404-B08-298601	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-01	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413409	23
Caelo	Glucose-Monohydrat	160101	1
Noweda 10.032016	Glucose-Monohydrat	15413304	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	1509006-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-808	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-02	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049102	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413413	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15413402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413412	3
Cealo/ Noweda	Glucose-Monohydrat	15413412	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413303	1
Euroo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160101601	2
Bombastus	Glucose-Monohydrat	15413410	1
Caesar & Loretz/Noweda	Glucose-Monohydrat	16049102	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-1	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049101	18
Fagron	Glucose-Monohydrat	14104-B08-302707	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	20160405-04	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049103	3
phönix	Glucose-Monohydrat	16049101	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-01	21
Fagron	Glucose-Monohydrat	1404-B08-298604	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413405	4
Calo	Glucose-Monohydrat	15180010	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049105	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Alliance	Glucose-Monohydrat	16049101	1
Euro/Alliance Healthcare	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14102420	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049104	17
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160400602	2
Caeo	Glucose-Monohydrat	1049103	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-02	27
Dermapharm	Glucose-Monohydrat	1601016-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	123456	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604104	1
Euro/Noweda	Glucose-Monohydrat	1604006-02	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	150302G	1
apo-ident	Glucose-Monohydrat	1604006-02	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4562135	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049108	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-01	16
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184802	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	2316E-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	4616M-02209	1
Beiersdorf/Phönix	Glucose-Monohydrat	L6209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049107	6
phönix	Glucose-Monohydrat	16049104	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184801	16
Dextro GmbH/Noweda	Glucose-Monohydrat	L5301	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1618401	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-02	28
Frey+Lau GmbH	Glucose-Monohydrat	1601016-01	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184808	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184810	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	9
Anzag	Glucose-Monohydrat	16184808	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16040060-01	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160704-01	1
Caeolo/Phönix	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-01	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005801	3
Sanacorp,30.03.17, 7,12EUR	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16184807	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005804	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184816	2
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1164J15	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005803	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	2017Q-02209	1
Apotheke im Forum	Glucose-Monohydrat	17010002-01	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16184816	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005802	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	1607024-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005811	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025312	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136802	11
Anzag	Glucose-Monohydrat	17005804	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	219317005803	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1607024-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005812	3
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1701002-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005813	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-01	47
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1701002-01	1
Klosterring	Glucose-Monohydrat	17136802	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-02	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	170323183	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-001	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136801	14
GEHE	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Fiebig/ Dextropur	Glucose-Monohydrat	L7045	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	17136805	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	17005802	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136805	11

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170700401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025458	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170704401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	17136801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	151780	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170100401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025517	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136804	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	17305004	8
Phoenix/Cealo	Glucose-Monohydrat	17305004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17305003	12
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009-01	37
Caesar & Loretz/ Caesar...	Glucose-Monohydrat	18030004	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	17136805	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1801009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030004	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100901	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	23051801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	23051802	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030003	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025621	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1803006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	26061802	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E617K	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030005	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101902	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100-01	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	18101903	2
GEHE	Glucose-Monohydrat	18030003	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101903	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	181401903	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101901	18
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E255L	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070501	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	24081801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	27081801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005-01	15
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101909	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180700501	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214701	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100941	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101907	11
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	187005-001	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005-02	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1810907	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1707004-001	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214704	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214703	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	181197	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020-01	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	UIUJHJH	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070521	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214708	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214708	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214710	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	190402901	1

- 91 509 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 529 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	360	0	110 628
Typ C	0	1396	4	91 509

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,7143 % (> 99,5000 %)

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
20799	22538	2,45	33,37
21274	23802	2,05	24,18

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21905	21905	0,00	28,53
22308	22308	0,00	25,85
22538	22538	0,00	32,47
23006	23006	0,00	24,92
23304	23304	0,00	29,30
23802	23802	0,00	22,17
24162	24162	0,00	16,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glutamin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	23150-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutamin; Glutaminum; L-Glutamin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Glutamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glutamin	1702007	23150	40	20170322*
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23415	40	20170601
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23416	40	AR-17-FG-016178-01
Euro OTC	Glutamin	1706010	23543	40	20170802*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glutamin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1802010	23950	40
Euro OTC	Glutamin	1806001	24121	40
Euro OTC	Glutamin	1901009	24483	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1706010-01	1

- 92 908 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	1	0	92 908

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8877 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23150	23150	0,00	24,51
23415	23416	0,62	24,46
23416	23416	0,00	24,36
23543	23543	0,00	23,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glutaminsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20436-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutaminsäure; Acidum glutamicum; Acidum glutaminicum; L-Glutaminsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Glutaminsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glutaminsäure	11I30-N02	20840	40	AR-15-FG-010446-02
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	21720	60	20140627
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	22562	40	20160523*
Fagron	Glutaminsäure	15G31-B08-311884	23599	40	20150817
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	24124	40	20180613*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glutaminsäure*.

- 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	Glutaminsäure	L1211001-01	21282	40
Euro OTC	Glutaminsäure	1907031	24788	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Glutaminsäure*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glutaminsäure	3031502	1
Euro OTC	Glutaminsäure	28071505	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutaminsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22562	22562	0,00	51,84
20840	20840	0,00	50,01
21720	22562	7,71	52,08
23599	22562	4,50	53,21
24124	24124	0,00	50,79

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glycin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20823-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycin; Glycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Glycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycin	12G13-N04	20823	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	21276	40	20120711
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21284	40	20140328

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534	60	AR-15-FG-005430-01
Caelo	Glycin	13157303	21687	60	20130625
Caelo	Glycin	14147006	21818	60	AR-16-FG-012263-01
Caelo	Glycin	15262518	23124	40	20150910
Caelo	Glycin	170265	23295	40	20170315*
Caelo	Glycin	173493	23834	40	20180117*
Euro OTC	Glycin	1801005	23912	40	20180125*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 789 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glycin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glycin	1605035	22683	40
Euro OTC	Glycin	1704015	23387	40
Caelo	Glycin	191009	24507	40
Euro OTC	Glycin	1906006	24793	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycin	14147005	1
Caelo	Glycin	15262502	2
Caelo	Glycin	15262503	1
Caelo	Glycin	15262504	1
Caelo	Glycin	15262518	1
Caelo	Glycin	17026502	1
Euro OTC	Glycin	1801005-01	1

- 92 901 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 822 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	457	3	107 789
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	7	1	92 901

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	99,3478 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23124	20823	20,09	117,69
20823	20823	0,00	122,77
21276	20823	8,83	122,09
21818	21818	0,00	108,53
23295	23295	0,00	122,91
23912	23912	0,00	93,56
21534	21534	0,00	91,26
21284	21534	7,91	96,35
21687	21534	10,36	102,01
23834	23834	0,00	105,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glycopyrroniumbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	23076-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycopyrroniumbromid; Glycopyrronii bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Glycopyrroniumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycopyrroniumbr…	16E09-B08-331027	23076	40	1707615
Fagron	Glycopyrroniumbr…	16E09-B08-331027	23077	40	20160530
Fagron	Glycopyrroniumbr…	18C30-B07-350744	24183	40	20180502
Fagron	Glycopyrroniumbr…	18G25-B01-356318	24575	40	20180907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Glycopyrroniumbromid	17D28-B04-341606	23939	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glycopyrroniumbromid	18C30-B07-350744	2

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycopyrroniumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	1	1	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23076	23076	0,00	48,14
23077	23076	1,07	48,10
24183	23076	2,21	47,42
24575	23076	2,76	47,63

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gramicidin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20203-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gramicidin; Gramicidinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Gramicidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253	40	AR-15-FG-000813-01
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	23744	40	AR-18-FG-008970-02
Fagron	Gramicidin	18A19-B14-350428	24171	40	20180704
Fagron	Gramicidin	18L20-B01-358528	24571	40	20190320

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 192 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544	40
Fagron	Gramicidin	15H18-B01-316269	22748	40
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253SI	60
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544SI	52

- 110 796 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gramicidin	12K22-N12	1
Fagron	Gramicidin	11F-24-N03	1
Fagron	Gramicidin	14H06-B03-297614	2
Fagron	Gramicidin	B3200266	1
Fagron	Gramicidin	15C11-B04-306766	1
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	1

- 92 902 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 823 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gramicidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	105	87	110 796
Typ C	0	6	1	92 902

Die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	54,6875 % (> 53,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21253	21253	0,00	21,34
23744	23744	0,00	19,87
24171	23744	1,79	19,59
24571	23744	3,82	21,21

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Griseofulvin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20939-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Griseofulvin; Griseofulvinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Griseofulvin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Griseofulvin	`13D19-N03`	20939	40	`1401419`
Fagron	Griseofulvin	`14E16-B01-296834`	21725	60	`20140526`
Fagron	Griseofulvin	`16F13-B06-330832`	23594	40	`20160713`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Griseofulvin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-345995	23996	40
Fagron	Griseofulvin	18L04_B01-357660	24440	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 77 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	11J11-N13	1
Sanacorp/ F	Griseofulvin	12B06-N07	1
Caelo	Griseofulvin	100910	1
Fagron	Griseofulvin	12F18-N04	1
Fagron	Griseofulvin	10F03-N12	1
Fagron	Griseofulvin	12D04-N12	1
Fagron	Griseofulvin	13L-13B08	1
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	1
Fagron	Griseofulvin	13F12-N22	1
Fagron	Griseofulvin	130922	2
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290316	3
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08	1
Euro OTC	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300366	3
Fagron	Griseofulvin	15062015A	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-396547	1
Phönix Gotha	Griseofulvin	140410	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06	1
Fagron	Griseofulvin	140410	2
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306547	9
Fagron	Griseofulvin	15810-B06	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306663	1
Fagron	Griseofulvin	15L03-B04-315624	3
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Bombastus	Griseofulvin	15L03-HH150640	1
Fagron	Griseofulvin	15L03-B315624	1
Fagron	Griseofulvin	15l03-b04-315624	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323067	2
Fagron	Griseofulvin	HH160510	1
Fargon GmbH & Co.KG	Griseofulvin	16F13-B06-323067	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323068	2
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-323068	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-326073	1
Fagron	Griseofulvin	16f13-b06-326074	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-326074	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	4
Bombastus	Griseofulvin	16F13-B06-326073	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330833	3
Fagron	Griseofulvin	16F13B06330833	1
Fagron	Griseofulvin	16f13-b06-330833	1
Noweda	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Sanacorp	Griseofulvin	17L05-B05-345995	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-34999	1
Fagron	Griseofulvin	HH171022	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-351232	1
Fagron	Griseofulvin	17L05B05352461	2
Fagron	Griseofulvin	17LO05-B05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	17-L05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-BO5-352461	1
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-357660	1
Fagron	Griseofulvin	18LO4-BO1-357660	1

- 92 832 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 782 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Griseofulvin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	68	9	92 832

Die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	88,3117 % (> 84,4156 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20939	20939	0,00	71,55
21725	20939	5,40	72,05
23594	20939	1,17	72,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Guaifenesin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20551-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Guaifenesin; Guaifenesinum; Guajacolglycerinäther; Guajacolum glycerinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* 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 *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	21287	40	20121214
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864	60	20150708*
Euro OTC	Guaifenesin	1605005	22555	40	20160525*
Caelo	Guaifenesin	163333	23051	40	20161221*
Caelo	Guaifenesin	172496	23644	40	20171005*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Guaifenesin	1701011	22993	40
Euro OTC	Guaifenesin	1706006	23551	40
Euro OTC	Guaifenesin	1710033	23741	40
Euro OTC	Guaifenesin	1802001	23949	40
Euro OTC	Guaifenesin	1804004	24076	40
Euro OTC	Guaifenesin	1809011	24316	40
Euro OTC	Guaifenesin	1901047	24474	40
Caelo	Guaifenesin	190134	24518	40
Euro OTC	Guaifenesin	1906008	24801	40

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.
- 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	Guaifenesin	1212002-01	1
Phoenix 05.07.2014	Guaifenesin	1402023-01	2
Caelo	Guaifenesin	12277307	1
Caelo	Guaifenesin	12277311	1
Euro OTC	Guaifenesin	1706006-01	2
Caelo	Guaifenesin	16135507	1
Caelo	Guaifenesin	15302502	1
Euro OTC	Guaifenesin	1804004-01	1
Caelo	Guaifenesin	15F30-b06-317816	1

- 92 898 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guaifenesin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	360	0	110 628
Typ C	0	11	0	92 898

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21287	22555	8,74	52,51
21864	21864	0,00	51,57
22555	22555	0,00	50,49
23051	23051	0,00	51,89
23644	23644	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Harnstoff**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20017-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Harnstoff; Carbamid; Carbamidum; Kohlensäurediamid; Urea pura; Ureum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	20712	40	20120724
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537	60	20140519
Caelo	Harnstoff	15154103	22315	60	20150722

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317	60	20141003
Euro OTC	Harnstoff	1601044	22376	40	20160208*
Caelo	Harnstoff	161074	22466	60	20160509*
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552	40	20160512*
Caelo	Harnstoff	170216	23033	40	20170202*
Caelo	Harnstoff	18023003	24294	40	20180216
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI	60	20150722
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI	60	20141003

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 689 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 560 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156	40
Euro OTC	Harnstoff	1707015	23535	40
Caelo	Harnstoff	180242	24042	40
Caelo	Harnstoff	180230	24043	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078	40
Euro OTC	Harnstoff	1811012	24340	40
Caelo	Harnstoff	190316	24550	40
Euro OTC	Harnstoff	1908016	24865	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552SI	40
Caelo	Harnstoff	170216	23033SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078SI	40
Caelo	Harnstoff	18023003	24294SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1811012	24340SI	40

- 110 428 Spektren aus insgesamt 2250 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2314 Spektren von 551 *Apo-Ident*-Kunden aus 334 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 322 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	13064226	12
Caelo	Harnstoff	18024202	28
Fagron	Harnstoff	11H01-N08	2
Caelo	Harnstoff	11150722	3
Bombastus	Harnstoff	11150721	1
Caelo	Harnstoff	11150725	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	11150736	1
Caelo	Harnstoff	11150736	4
Caesar&loretz,Phoenix	Harnstoff	11150713	1
Caelo	Harnstoff	12111802	8
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111804	1
Caelo	Harnstoff	10081208	1
Caelo	Harnstoff	12111804	4
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff		1
Caesar&loretz,Anzag	Harnstoff	11150738	1
Caelo	Harnstoff	11150721	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Harnstoff	12111808	2
Fagron	Harnstoff	12C20-N05	1
Caelo	Harnstoff	2109212544	1
Caelo	Harnstoff	12111808	9
Caelo	Harnstoff	12111806	5
Caelo	Harnstoff	11150713	1
Caesar&loretz,Phoenix	Harnstoff	12111806	3
Caelo	Harnstoff	12111801	4
Euro OTC	Harnstoff	1110023-01	1
Caelo	Harnstoff	11150702	2
Sanacorp	Harnstoff	12111808	2
Caelo	Harnstoff	10116	1
Caelo	Harnstoff	21111806	1
Caelo	Harnstoff	12111810	13
Caelo	Harnstoff	1211804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	4111M-02544	1
Anzag	Harnstoff	12111801	1
Caelo	Harnstoff	10169726	2
Caelo	Harnstoff	12111807	5
Finze	Harnstoff	1264	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111810	2
Caelo	Harnstoff	1211808	1
Fagron	Harnstoff	11F24-N16	1
Caelo	Harnstoff	12111809	12
Caelo	Harnstoff	20130912-4	1
Gehe	Harnstoff	12111810	1
Caelo	Harnstoff	12111820	12
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	5
Caelo	Harnstoff	11150714	1
Caelo	Harnstoff	12111822	15
Sanacorp	Harnstoff	12111810	1
Caelo	Harnstoff	1211806	1
Noweda	Harnstoff	11150714	1
Gehe	Harnstoff	12111808	1
Noweda	Harnstoff	4109M-02544	1
Fagron	Harnstoff	1211822	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	12111822	1
Caelo	Harnstoff	12111823	9
Gehe	Harnstoff	12111822	1
Caelo	Harnstoff	10169722	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111828	2
Caelo	Harnstoff	30031304	1
Caelo	Harnstoff	3012A-02544	1
Caelo	Harnstoff	12111828	19
Caelo	Harnstoff	12L10-N08	1
Phönix	Harnstoff	12111822	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	12111823	1
Sanacorp	Harnstoff	12111820	1
Caelo	Harnstoff	12111803	1
Anzag 17.04.13 ek:6,84EUR	Harnstoff	12111823	1
Caelo	Harnstoff	12111826	6
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12110-n08	1
Caelo	Harnstoff	21051304	1
Caelo	Harnstoff	1211820	1
Caelo	Harnstoff	123456	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111822	1
Fagron	Harnstoff	12l04-N06	1
Caelo	Harnstoff	13064203	11
Caelo	Harnstoff	107063	1
Löns Apotheke	Harnstoff	20349	1
Caesar/Lorenz	Harnstoff	12111822	1
Fagron	Harnstoff	13D03-N01	9
Caelo	Harnstoff	12111834	2
Phönix Gotha	Harnstoff	13064202	1
Caesar &Loretz GmbH	Harnstoff	13064203	1
Caelo	Harnstoff	13064206	18
Sanacorp	Harnstoff	1110023-01	1
Caelo	Harnstoff	1211809	1
Caelo	Harnstoff	13064202	12
Gehe	Harnstoff	12111826	1
Caelo	Harnstoff	13064201	6
Anzag / Noweda	Harnstoff	13064206	1
Fagron	Harnstoff	12L10-N08	5
Fagron	Harnstoff	13D03-NO01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	26071304	1
Caelo	Harnstoff	11150738	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	13064208	1
Alliance Healthcare	Harnstoff	12111823	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064206	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064206	1
Sanacorp	Harnstoff	13064203	1
Sanacorp	Harnstoff	13064212	1
Fagron	Harnstoff	3613M-02544	1
Caelo	Harnstoff	2324534	1
Caelo	Harnstoff	13064212	23
Caelo	Harnstoff	1364212	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-01	6
Fagron	Harnstoff	235/12I04-N06	1
Caelo	Harnstoff	4013Q2544	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064217	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064212	3
Caelo	Harnstoff	13064207	17
Caelo	Harnstoff	11150703	1
Caelo	Harnstoff	AKD6	1
Caelo	Harnstoff	17101310	1
Caelo	Harnstoff	1306412	1
Caelo	Harnstoff	13E21-N05	1
Hirsch	Harnstoff	810811	1
Fagron	Harnstoff	13E21-N05	2
Phönix	Harnstoff	13064207	1
Caelo	Harnstoff	9240908	1
Caelo	Harnstoff	13064215	22
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	1306421	1
Noweda/KremerGmbH	Harnstoff	13064201	1
Dr. August Wolff	Harnstoff	13E17N02	1
Fagron	Harnstoff	13E17-N02	1
Caelo	Harnstoff	13064213	5
Caelo	Harnstoff	13064224	2
Caelo	Harnstoff	13064214	13
Caelo	Harnstoff	13064223	32
Phönix	Harnstoff	13064215	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287604	5
Caelo	Harnstoff	13064217	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Audor Pharma	Harnstoff	PU145	1
Caelo	Harnstoff	17011405	1
Caelo	Harnstoff	13064221	6
Caelo	Harnstoff	314Q2544	1
EuRho	Harnstoff	1212007-01	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1212007-01	1
Caelo	Harnstoff	62/AKD49	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02	2
Phönix	Harnstoff	13064223	1
Caelo	Harnstoff	13064228	22
Euro OTC	Harnstoff	1212007-02	3
Sanacorp	Harnstoff	13064223	1
Sanacorp	Harnstoff	1212007	1
test	Harnstoff	test	1
Noweda	Harnstoff	13064223	1
Caelo	Harnstoff		7
Caelo	Harnstoff	1113A-025	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064223	1
Caelo	Harnstoff	13064232	14
Laborchemie Apolda/Jenn...	Harnstoff	12345	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	13L20-B03-289708	5
Fagron	Harnstoff	13L20-B03289708	1
Fagron	Harnstoff	13J17B02-287604	1
Caelo	Harnstoff	13064227	5
Gehe	Harnstoff	13064232	1
Fagron	Harnstoff	11C25-N01	1
PHOENIX 02.05.2014	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Phönix Gotha	Harnstoff	V096/2012	1
Caelo	Harnstoff	1306422	1
Sanacorp	Harnstoff	62/AKD50s	1
Euro OTC	Harnstoff		1
Caelo	Harnstoff	13064230	15
Caelo	Harnstoff	5061410	1
Caelo	Harnstoff	13064231	9
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff	13064227	1
Caelo	Harnstoff	13064236	8
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	12
Caelo	Harnstoff	13064233	15
Löns Apotheke	Harnstoff	40003	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-293469	8
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-B02-287604	2
Cealo/Phönix	Harnstoff	13064231	1
Fagron	Harnstoff	13L20B03	1
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Caesar u Loretz	Harnstoff	12111828	1
PHOENIX 29.08.2014	Harnstoff		1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05	8
Caelo	Harnstoff	14107102	27
Caelo	Harnstoff	1317B02-287602	1
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Phoenix	Harnstoff	13064231	1
AHD	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E-07-B05-293469	1
Sanacorp	Harnstoff	63/AKD1	1
Caelo	Harnstoff	14107103	8
Euro OTC	Harnstoff	72/14	1
anzag	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Euro OTC	Harnstoff	13064239	1
Caelo	Harnstoff	13064239	2
Euro OTC	Harnstoff	14107101	2
Caelo	Harnstoff	5100	1
Phönix	Harnstoff	13064236	1
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-Bo2-287604	1
Sanacorp	Harnstoff	14107102	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05	3
Caelo	Harnstoff	14107101	8
Caelo	Harnstoff	14107109	20
Fagron	Harnstoff	14E8900-0001	1
Eurho	Harnstoff	1404024-01	1
Sanacorp	Harnstoff	1405028-01	1
Fargon/Alliance HC	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B07-293469	1
Caelo	Harnstoff	14107113	17
Caelo	Harnstoff	5208	1
Caelo	Harnstoff	14011513	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297167	5
Phönix	Harnstoff	14107109	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064231	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05293469	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	14107112	16
Ph.Eur.7.0	Harnstoff	14107109	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297165	3
Caelo	Harnstoff	14107108	10
Gehe	Harnstoff	14107112	1
Caelo	Harnstoff	14107117	10
Bombastus	Harnstoff	14107108	1
Kirsch Pharma GmbH/Noweda	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	2014162937	3
VDL;05.02.15;10.15EUR	Harnstoff	14107113	1
Caelo	Harnstoff	20031514	1
Träger	Harnstoff	14107112	1
Alliance health	Harnstoff	14E07-B05-297167	1
Noweda	Harnstoff	14107101	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1404024-01	1
Caelo	Harnstoff	14107119	21
Caelo	Harnstoff	13042015B	1
Euro OTC	Harnstoff	14107108	1
Caelo	Harnstoff	14107118	7
Caelo	Harnstoff	14107120	8
Fargon	Harnstoff	14e07-b05-297165	1
Sanacorp	Harnstoff	14107112	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087105	1
Caelo	Harnstoff	15087105	11
Euro OTC	Harnstoff	1503042-01	25
Caelo	Harnstoff	63/AKD4	1
Fagron	Harnstoff	14107117	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	14107113	1
Caelo	Harnstoff	14107122	15
Caelo	Harnstoff	15087102	7
Caelo	Harnstoff	15087103	20
Euro OTC	Harnstoff	150304201	1
Caelo	Harnstoff	13072015B	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03	4
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087103	1
Gehe	Harnstoff	15087103	1
ACM	Harnstoff	KNC1795J14	1
Caelo	Harnstoff	25082015A	1
Caelo	Harnstoff	15087107	16
Caelo	Harnstoff	14/18-B03-303581	2
Phönix	Harnstoff	15087110	1
Caelo	Harnstoff	15087110	22
Caelo	Harnstoff	14197118	1
Caelo	Harnstoff	1508/104	1
Caelo	Harnstoff	15087104	16
ACM	Harnstoff	KNC0557J15	3
Fagron	Harnstoff	14l18-B03-0303581	1
Anzag/Henry Lamotte	Harnstoff	13-18-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303581	6
Gehe	Harnstoff	15087107	2
Caelo	Harnstoff	4914I-02544	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	3
Beyvers/AHD	Harnstoff	15087104	1
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303576	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303576	5
Caesar&Loretz/Caesar&Lo...	Harnstoff	15154104	1
Caelo	Harnstoff	Validierungsmessung	1
Fagron	Harnstoff	13/17-1302-287602	1
Caelo	Harnstoff	15154104	73
Calo/AHD	Harnstoff	15154104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	15154103	45
EuRho	Harnstoff	150304201	1
Caelo	Harnstoff	14I18-B03	1
Euro OTC	Harnstoff	15154103	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15154104	1
Fagron	Harnstoff	1418b03303581	1
Caeolo/Noweda	Harnstoff	14107112	1
AHD	Harnstoff	3514E-02544	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	15087110	1
Fagron	Harnstoff	1418B03303581	1
Fagron	Harnstoff	14118-B03	1
Euro OTC	Harnstoff	1515404	1
Fagron	Harnstoff	15154104	2
Caelo	Harnstoff	15154107	22
Castor/Phönix	Harnstoff	15154104	1
Fagron	Harnstoff	18-B03-303581	1
Euro OTC	Harnstoff	1601044-01	26
Caelo	Harnstoff	1515404	1
Noweda	Harnstoff	15154110	1
Caelo	Harnstoff	15154110	35
Caelo	Harnstoff	160125/2	1
Caelo	Harnstoff	15154101	1
Beiersdorf AG	Harnstoff	14/18-B03-303576	1
Caelo	Harnstoff	151541	2
Fagron	Harnstoff	14/18B03303581	1
Caelo	Harnstoff	2/20141507	1
Caelo	Harnstoff	15154109	7
Phoenix	Harnstoff	15154113	1
Caelo	Harnstoff	15154111	40
Euro OTC	Harnstoff	15154107	2
Fagron	Harnstoff	B03-303581	1
Caelo	Harnstoff	15154113	22
Caelo	Harnstoff	2116A-02544	1
Phönix	Harnstoff	15154113	1
Caelo	Harnstoff	2416I-02544	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	14107101	1
Fagron	Harnstoff	13064233	1
AHC	Harnstoff	15154110	1
Caelo	Harnstoff	14I18-B03-303581	1
Euro OTC	Harnstoff	15154104	3
phönix	Harnstoff	15154111	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	15154111	1
Caelo	Harnstoff	15154112	32
Fagron	Harnstoff	9K27-M01	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02	3
WE:Phoenix 11.08.16 E...	Harnstoff	15154111	1
phönix	Harnstoff	15154103	2
Caelo	Harnstoff	568900	1
Ichthyol/Phoenix	Harnstoff	15154104	1
Caelo	Harnstoff	1514110	2
Caelo	Harnstoff	160620UP	1
phönix	Harnstoff	15154112	2
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322532	4
Euro OTC	Harnstoff	160104401	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-3221532	1
Beiersdorf	Harnstoff	15154112	1
Fagron	Harnstoff	2016142709	3
Krieger	Harnstoff	15154110	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322526	3
Caelo	Harnstoff	4116M-02544	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1604044-01	25
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322426	1
Caelo	Harnstoff	15154116	13
Caelo	Harnstoff	1236	1
Dr.Wolff	Harnstoff	1234567	1
Gehe	Harnstoff	15154112	1
Fagron	Harnstoff	15154112	1
Caelo	Harnstoff	1514107	1
Bombastus	Harnstoff	1601044-01	1
Caelo	Harnstoff	16107407	28
Caelo	Harnstoff	16107406	19
Caelo	Harnstoff	151541111	1
Caelo	Harnstoff	16107405	8
ACM	Harnstoff	KNC0236J16	2
Euro OTC	Harnstoff	160404401	2
Fagron	Harnstoff	16D22-802-326481	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-326481	7
Caelo	Harnstoff	2016142709	1
Caelo	Harnstoff	1610407	1
Caelo	Harnstoff	10038587	2
L30	Harnstoff	16107407	1
Caelo	Harnstoff	16D22-B02-322526	1
Caelo	Harnstoff	1514112	1
Caelo	Harnstoff	16107412	64
Caelo	Harnstoff	16107413	8
Caelo	Harnstoff	161074	2
Caelo	Harnstoff	16107411	29
Anzag	Harnstoff	16107411	1
Euro OTC	Harnstoff	16107412	3
phönix	Harnstoff	16107412	2
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Harnstoff	16107411	1
Gehe,05.04.17, 5,30EUR	Harnstoff	16107412	1
Caelo	Harnstoff	1517E-02544	1
Caelo	Harnstoff	19041703	1
Euro OTC	Harnstoff	16107411	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02	1
Euro OTC	Harnstoff	1702023-01	22
Caelo	Harnstoff	17021601	3
Caelo	Harnstoff	1222	1
Caelo	Harnstoff	16107417	23
GEHE	Harnstoff	16107412	1
Gehe	Harnstoff	16107412	2
Caelo	Harnstoff	170509UP/16107407	1
Cordes/Noweda	Harnstoff	17021601	1
Caelo	Harnstoff	16107416	16
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-330166	2
Caelo	Harnstoff	16107418	22
Gehe/Fragon	Harnstoff	16D22-B02-326481	1
Phönix	Harnstoff	16107412	2
Kehr	Harnstoff	16107418	1
Sanacorp	Harnstoff	16107418	2
EuRho	Harnstoff	1702023-01	1
Fagron	Harnstoff	16107418	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	16107411	1
L12	Harnstoff	16107418	1
Caelo	Harnstoff	10038593	1
Caelo	Harnstoff	161074165325	1
Noweda	Harnstoff	15154112	1
Caelo	Harnstoff	1604044-01	1
Caelo	Harnstoff	16107419	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finteler Apotheke	Harnstoff	16107417	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	16107417	1
Caelo	Harnstoff	16107420	34
Euro OTC	Harnstoff	170202301	3
Fagron	Harnstoff	7L17-NO1	1
phönix	Harnstoff	16107420	1
Noweda	Harnstoff	16107419	3
Caelo	Harnstoff	16107422	23
Caelo	Harnstoff	161072422	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02-330166	1
GEHE	Harnstoff	16107416	1
Euro OTC	Harnstoff	V076-2016	1
Cealo	Harnstoff	16107416	1
Caelo	Harnstoff	6101703	1
GEHE	Harnstoff	16107422	1
Euro OTC	Harnstoff	1707015-01	20
Noweda	Harnstoff	16107422	1
Bombastus	Harnstoff	16107424	2
Caelo	Harnstoff	16107423	10
Caelo	Harnstoff	16107424	41
Caelo	Harnstoff	1241017	1
Phönix	Harnstoff	16107424	1
Caelo	Harnstoff	1607422	1
Euro OTC	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
Gehe	Harnstoff	16107422	1
Fagron	Harnstoff	16107422	1
Phoenix	Harnstoff	16107420	1
Noweda	Harnstoff	16107416	1
Caelo	Harnstoff	16107425	4
Caelo	Harnstoff	1702023-01	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02	1
Caeolo/Gehe	Harnstoff	16107424	1
Caelo	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
gehe	Harnstoff	16107425	1
Sanacorp	Harnstoff	16107423	1
Caelo	Harnstoff	16107428	20
Caelo	Harnstoff	16107426	9
Caelo	Harnstoff	16107248	1
L30	Harnstoff	16107424	1
Caelo	Harnstoff	16107429	6
Euro OTC	Harnstoff	16107428	1
Eur	Harnstoff	1707015-01	1
EuRho/Noweda	Harnstoff	1707015-01	1
Caelo	Harnstoff	14107428	1
Caelo	Harnstoff	16107427	1
Fagron	Harnstoff	16l13-B02-332953	1
Caelo	Harnstoff	18024201	20
Phoenix	Harnstoff	16107428	1
Caelo	Harnstoff	180322H/18024202	1
EuRho	Harnstoff	1707015-01	1
Caelo	Harnstoff	1802402	1
Euro OTC	Harnstoff	UP250171017	1
Fagron	Harnstoff	1707015-01	1
Euro OTC	Harnstoff	18024201	1
Bombastus	Harnstoff	1707015-01	1
Caelo	Harnstoff	21041802	1
Caelo	Harnstoff	18023004	58
Fagron	Harnstoff	16/13-B02-332953	1
Euro OTC	Harnstoff	170701501	1
Noweda	Harnstoff	18024201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix/Gehe	Harnstoff	18024201	2
Caelo	Harnstoff	18023001	9
Sanacorp	Harnstoff	18024202	1
Caelo	Harnstoff	1802401	1
Caelo	Harnstoff	18023003	23
Caelo	Harnstoff	16/13-B02-332593	1
Caelo	Harnstoff	1061801	1
Euro OTC	Harnstoff	180400701	1
Fagron	Harnstoff	17H16-B01-342080	2
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-328152	2
Phoenix	Harnstoff	18023004	2
Phoenix	Harnstoff	18024201	1
Euro OTC	Harnstoff	1804007-01	18
Dan Pharma	Harnstoff	D08118	1
Fagron	Harnstoff	1613b02332953	1
Kehr	Harnstoff	18023004	1
Fagron	Harnstoff	17H16-B01	1
Sanacorp	Harnstoff	18023004	1
Caelo	Harnstoff	17107429	1
Bombastus	Harnstoff	18023004	1
Caelo	Harnstoff	18023007	15
Delta	Harnstoff	18023004	1
Caelo	Harnstoff	1803003	1
Caelo	Harnstoff	1804007-01	1
Caelo	Harnstoff	1823004	1
Caelo	Harnstoff	180223003	1
Caelo	Harnstoff	118023004	1
Caelo	Harnstoff	18023006	28
Sanacorp	Harnstoff	18023007	1
Caelo	Harnstoff	18023003-20180830Ma2	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	18024201	1
THC/Phönix	Harnstoff	18023006	1
Fagron	Harnstoff	18023006	1
Caelo	Harnstoff	17321206	1
Phoenix	Harnstoff	18023006	1
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-349015	2
Euro OTC	Harnstoff	18040701	1
Caelo	Harnstoff	18023010	17
Caelo	Harnstoff	18109801	1
Caelo	Harnstoff	18023011	27
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-346692	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023004	1
Caelo	Harnstoff	18023012	20
Caelo	Harnstoff	84(18023010)	1
Euro OTC	Harnstoff	1804007-02	2
Fagron	Harnstoff	2018163455	1
Gatt-Koller	Harnstoff	1800697	1
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-352707	1
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-347410	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-35339	1
L30	Harnstoff	18023011	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-353339	2
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-351975	3
Kehr	Harnstoff	1802007	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	18023004	1
Caelo	Harnstoff	18G04-B03-353339	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023012	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-355378	1
Gatt-Koller	Harnstoff	1803268	3
Caelo	Harnstoff	18023015	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1804007-1	1
Euro OTC	Harnstoff	1811012-01	6
Caelo	Harnstoff	85(18023012)	2
Caelo	Harnstoff	18203012	1
Caelo	Harnstoff	18023016	2
Fagron	Harnstoff	18023015	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Harnstoff	18023015	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023015	2
Fagron	Harnstoff	18G04-B03	1
Caelo	Harnstoff	18023018	1
Caelo	Harnstoff	19031604	2

- 90 595 Spektren von 644 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 506 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Harnstoff* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	107 689
Typ B	0	556	4	110 428
Typ C	0	2260	54	90 595

Die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,2857 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,6664 % (> 97,5367 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22552	22552	0,00	48,86
20712	22552	1,74	48,75
21537	22466	2,26	50,81
22315	22552	3,89	47,59
22317	22376	3,58	47,87
22376	22376	0,00	49,10
22466	22466	0,00	49,58
23033	23033	0,00	49,09
24294	22466	5,92	46,90

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Heparin-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20638-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Heparin-Natrium; Heparinum natricum; Natrii heparini

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Heparin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Heparin-Natrium	`12H30-N07`	20798	40	`1404230`
Euro OTC	Heparin-Natrium	`12050009-03`	21294	40	`AR-15-FG-007427-02`
Euro OTC	Heparin-Natrium	`1605022-01`	22804	40	`9699`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Heparin-Natrium	12L20-B01-317990	22824	40	20130312
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	23978	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	23979	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	23980	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	23981	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	24195	40	20180531

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Heparin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	23591	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23976	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23977	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111805002	24196	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010121805010	24197	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Heparin-Natrium	11190188SH	2
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	2
Fagron	Heparin-Natrium	13G03-N13	3
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-307077	1
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-293944	1
Fagron	Heparin-Natrium	12G19-B02-313422	1
Fagron	Heparin-Natrium	12190453CQ	1
Fagron	Heparin-Natrium	15A20-B02-307307	1
Fagron	Heparin-Natrium	12120-B01-323107	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Fiebig	Heparin-Natrium	16190116CO	1
Caelo	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02	1
L31	Heparin-Natrium	16I26-B02-337593	1
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-02	1
Gatt-Koller	Heparin-Natrium	1901027	1

- 92 888 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 813 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Heparin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	21	0	92 888

Die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
20798	20798	0,00	36,56
23978	21294	9,30	55,37
22804	22804	0,00	53,05
23980	21294	10,34	39,40
21294	21294	0,00	52,82
23979	21294	9,08	55,27
24195	22804	8,78	53,66
23981	21294	13,25	35,46
22824	21294	8,69	44,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Histamindihydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20963-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histamindihydrochlorid; Histamini dihydrochloridum; Histaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Histamindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Histamindihydroc…	1111004-02	20963	40	1403674
Fagron	Histamindihydroc…	14G16-B02-299175	21668	100	20140729
Euro OTC	Histamindihydroc…	1506030	21863	60	20150706*
Fagron	Histamindihydroc…	19D19-B02-361228	24589	40	20190516

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid-* . Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Histamindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23196	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23197	40
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1812018	24541	40
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1905003	24616	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 42 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-01	4
Fagron	Histamindihydrochlorid	12E29-N09	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	12D02-N16	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	11E25-N07	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	7
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	28051305	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-03	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	130500601	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	111004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	20021412	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1305006-01	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	14J06B01299179	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	3031503	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-02	3
Sanacop	Histamindihydrochlorid	15C25-B01-306047	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	15E08-B06-313037	3
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030-01	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	454545	1
Fa Roth	Histamindihydrochlorid	47252901	1
Merck	Histamindihydrochlorid	Wxbc3407V	1
Merck	Histamindihydrochlorid	WXBC3407V	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	L17100130-OF-222030	1

- 92 867 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histamindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	42	0	92 867

Die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24589	21863	4,11	72,63
20963	20963	0,00	73,80
21668	20963	5,64	75,11
21863	21863	0,00	73,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Histidin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	23135-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histidin; Histidinum; L-Histidin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Histidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Histidin	1703022	23135	40	20170405*
Fagron	Histidin	15I01-B12-329082	23590	40	20150921
Fagron	Histidin	18J03-B02-355093	24701	40	20181123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Histidin	17F15-B04-343276	23935	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Histidin*.
- 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23135	23135	0,00	102,22
23590	23135	5,60	103,14
24701	23135	4,65	103,17

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hyaluronsäure-Natrium-Salz**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21036-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hyaluronsäure-Natrium-Salz; Natrii Hyaluronas; Natriumhyaluronat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor	Hyaluronsäure-Na…	`AP30101404H`	22262	60	20141203
Audor	Hyaluronsäure-Na…	`AP30101702H`	23602	40	1802037

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 149 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.

- 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	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1302028-01	21036	40
Euro OTC	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1302028-01	21074	60
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	172347	23620	40

- 110 848 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	1263303	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101305H	2
Fagron	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1311012-01	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14188702	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	2
Calo/AHD	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364704	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364706	2
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204901	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204903	3
Euro OTC	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1512025-01	2
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101505H	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15448803	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	16246703	1

- 92 890 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 816 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	108 149
Typ B	0	138	2	110 842
Typ C	0	13	6	92 887

Die Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,5714 % (> 96,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23602	23602	0,00	24,47
22262	23602	17,69	28,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrochinon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20091-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochinon; Hydrochinonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Hydrochinon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	12288505	20884	40	20121015
Caelo	Hydrochinon	14026904	21468	60	20140122
Caelo	Hydrochinon	14281501	21791	60	AR-15-FG-008058-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	14280110	21923	60	20141017
Caelo	Hydrochinon	15057004	21975	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22324	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22351	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	182306	24761	40	20181008*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 809 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Hydrochinon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrochinon	16023105	23114	40
Caelo	Hydrochinon	172215	23654	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 240 Spektren von 153 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 56 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	1163902	1
Caelo	Hydrochinon	11163907	5
Caelo	Hydrochinon	11163905	4
Caelo	Hydrochinon	10145103	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hydrochinon	11163912	1
Caelo	Hydrochinon	11163912	4
Caelo	Hydrochinon	12156705	5
Gehe	Hydrochinon	12156706	2
Caelo	Hydrochinon	14121202	1
Caelo	Hydrochinon	20200712-3	1
Anzag	Hydrochinon	12156705	1
Caelo	Hydrochinon	1263912	1
Caelo	Hydrochinon	10145101	1
Caelo	Hydrochinon	12156706	1
Caelo	Hydrochinon	12288505	11
Sanacorp	Hydrochinon	12288503	1
Caelo	Hydrochinon	12156703	1
Caelo	Hydrochinon	1228503	1
Caelo	Hydrochinon	12288502	2
Anzag	Hydrochinon	12288505	2
Caelo	Hydrochinon	12288503	2
Phönix	Hydrochinon	12288503	2
A.H. 14.06.13 ek: 3,97EUR	Hydrochinon	12288505	1
Sanacorp	Hydrochinon	12156703	1
Caelo	Hydrochinon	13105402	4
Caelo	Hydrochinon	11163912/Int312052	1
Caelo	Hydrochinon	13105405	6
AHD	Hydrochinon	13105405	1
Fagron	Hydrochinon		1
Caelo	Hydrochinon	10145113	2
Caelo	Hydrochinon	13105408	7
Caelo	Hydrochinon	18031403	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	13105405	1
Caelo	Hydrochinon	14026902	5
Phönix	Hydrochinon	13105408	1
14026902	Hydrochinon	InterneCharge1214Q	1
Caelo	Hydrochinon	14180401	3
Caelo	Hydrochinon	21102014A	1
Caelo	Hydrochinon	14180410	4
Caelo	Hydrochinon	14180406	3
Apomix/Noweda	Hydrochinon	13105408	1
Caelo	Hydrochinon	14281501	10
Phoenix Goettin	Hydrochinon	14281501	1
Caelo	Hydrochinon	14281507	4
Caelo	Hydrochinon	14281504	1
Caelo	Hydrochinon	14280105	2
Caelo	Hydrochinon	16051502	1
Caelo	Hydrochinon	14280104	4
Caelo	Hydrochinon		2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe/Gehe	Hydrochinon	14280110	1
ACM	Hydrochinon	KNC1047J15	2
Caelo	Hydrochinon	15057001	8
Caelo	Hydrochinon	15057004	10
Euro/Sanacorp	Hydrochinon	15057004	1
Caelo	Hydrochinon	1410401	1
Caelo	Hydrochinon	15057010	12
Caelo	Hydrochinon	15057002	1
Caelo	Hydrochinon	8816-10-583	1
Caelo	Hydrochinon	14026904	1
AHL	Hydrochinon	16023102	1
Caelo	Hydrochinon	16023105	10
phönix	Hydrochinon	16023105	1
Caelo	Hydrochinon	16023102	1
Sanacorp	Hydrochinon	16023103	1
Caeolo	Hydrochinon	16023105	1
Caelo	Hydrochinon	52840166	1
Caelo	Hydrochinon	16023112	9
Caelo	Hydrochinon	160223105	1
GEHE	Hydrochinon	16023105	1
Kehr	Hydrochinon	16023112	1
Caelo	Hydrochinon	15023105	1
Caelo	Hydrochinon	4017A-01717	1
16023112	Hydrochinon	16023112	1
Caelo	Hydrochinon	16023113	7
ACM	Hydrochinon	KNC0635J17	1
Caelo	Hydrochinon	160231135430	1
Caelo	Hydrochinon	16023116	14
Caeolo/Gehe	Hydrochinon	16023116	1
Kehr	Hydrochinon	16023113	1
Caelo	Hydrochinon	17221503	1
Allianz	Hydrochinon	16023116	1
Fiebig	Hydrochinon	16023116	1
Caelo	Hydrochinon	16023118	7
Caelo	Hydrochinon	20101806	1
Caelo	Hydrochinon	17221508	3
Caelo	Hydrochinon	18017902	6
Gatt-Koller	Hydrochinon	1803302	4
Caelo	Hydrochinon	18230602	1

- 92 669 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 766 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochinon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	107 809
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	239	1	92 669

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,5833 % (> 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
20884	21791	2,48	22,80
21468	21791	5,33	22,30
21791	21791	0,00	21,97
21923	21791	3,47	22,71
21975	21791	0,90	21,45
22324	21791	1,35	21,57
22351	21791	2,18	20,55
24761	24761	0,00	20,25

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrochlorothiazid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20323-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochlorothiazid; Hydrochlorothiazidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Hydrochlorothiazid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20888	40	20111209
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589	60	AR-15-FG-014461-01
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	23989	40	20180125
Caelo	Hydrochlorothiazid	182649	24362	40	20181127*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Hydrochlorothiazid*.

- 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	Hydrochlorothiazid	14009701	23116	40
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	23600	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 159 Spektren von 102 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11l01-n02	2
Gehe	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11Lo1-No2	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	11l01n02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	2002311234	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11G12-N12	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12L14-N11	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	13C25-N08	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	CR0601	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286111	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286110	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008507	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-26111	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	4
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	21
Fagron	Hydrochlorothiazid	5013Q-03660	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008509	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	14b10-b01-294558	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-300822	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10B01	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	Co1-20150412	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	C01-20150412	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231002	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03-309670	4
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231003	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03	1
Phoenix	Hydrochlorothiazid	15231003	1
Fiebig	Hydrochlorothiazid	115231003	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-315836	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-319833	8
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231005	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231008	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	5
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	15231008	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231009	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269301	4
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269304	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17B07327489	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269307	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231011	1
Noweda	Hydrochlorothiazid	16269307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	17H28-B01-340561	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269311	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269309	2
GEHE	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269313	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017303	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017304	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-347789	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017305	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20B05	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-349593	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-355636	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	18264901	2

- 92 750 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 765 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochlorothiazid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	157	2	92 750

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,7421 % (> 96,8553 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20888	21589	7,36	15,95
21589	21589	0,00	16,17
23989	24362	1,50	17,03
24362	24362	0,00	17,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrocortison**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20006-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortison; Cortisol; Hydrocortisonum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21293	40	20130727
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463	60	20131203

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899	60	20151014*
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838	40	1702302
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910	40	20161220*
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928	40	20160907
Caelo	Hydrocortison	180915	24020	40	20180412*
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI	51	20151014*
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829SI	30	20160204
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928SI	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 581 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 668 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 719 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

- 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	Hydrocortison	160952	22778	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340	20
Caelo	Hydrocortison	171194	23659	40
Caelo	Hydrocortison	172566	23840	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945	40
Caelo	Hydrocortison	183243	24521	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	1906033	24771	40
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463SI	60
Caelo	Hydrocortison	160952	22778SI	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837SI	30
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838SI	31
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910SI	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340SI	28
Caelo	Hydrocortison	171194	23659SI	30
Caelo	Hydrocortison	172566	23840SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945SI	40
Caelo	Hydrocortison	180915	24020SI	40
Caelo	Hydrocortison	183243	24521SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1906033	24771SI	40

- 110 269 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1459 Spektren von 447 *Apo-Ident*-Kunden aus 291 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 280 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-02	3
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-01	1
Phönix	Hydrocortison	11119-N03	1
Fagron	Hydrocortison	11K18-N01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-03	6
Caelo	Hydrocortison	11260309	3
Anzag	Hydrocortison	11260305	1
Anzag ek:10.01EUR 18.07.12	Hydrocortison	1107005-03	1
Caelo	Hydrocortison	12104301	1
Caelo	Hydrocortison	11260308	3
Noweda	Hydrocortison	12104303	1
EuRho	Hydrocortison	1107005-02	1
Caelo	Hydrocortison	12104304	6
Caelo	Hydrocortison	12104306	8
Caelo	Hydrocortison	11273704	1
Anzag	Hydrocortison	1107005-02	1
Fagron	Hydrocortison	12G19-N01	2
Caelo	Hydrocortison	12104303	5
Gehe	Hydrocortison	12104304	3
Caelo	Hydrocortison	12119304	3
Anzag 14.12.12 ek:10,01	Hydrocortison	1202032-01	1
Caelo	Hydrocortison	113I-01719	1
Fagron	Hydrocortison	12/25-N01	1
Sanacorp	Hydrocortison	1112030-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	3912Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	12104307	16
Caelo	Hydrocortison	12119303	8
Caelo	Hydrocortison	11021302	1
Euro OTC	Hydrocortison	1112030-01	7
Caelo	Hydrocortison	12104308	7
Anzag	Hydrocortison	12104307	1
phönix	Hydrocortison		2
Fagron	Hydrocortison	12I25-N01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1202032-01	3
Caelo	Hydrocortison	12167001	6
Caelo	Hydrocortison	12167007	9
Noweda	Hydrocortison	12167001	1
Caelo	Hydrocortison	12k08-n01	1
Euro OTC	Hydrocortison	4112A-01719	1
Caelo	Hydrocortison	12104305	3
Caelo	Hydrocortison	2013U-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	1204037-01	20
Caelo	Hydrocortison	12104309	2
xxx	Hydrocortison	911Q-01719	2
Fagron	Hydrocortison	5061304	1
Phönix	Hydrocortison	12167001	2
Phönix	Hydrocortison	12167010	1
Caelo	Hydrocortison	13069501	8
A.H. 10.06.13 ek: 10,01EUR	Hydrocortison	1204037-01	1
Caelo	Hydrocortison	13069502	5
Caelo	Hydrocortison	12167010	10
Caelo	Hydrocortison	120403701	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	12104309	1
Caelo	Hydrocortison	10282208	1
Klenk	Hydrocortison	12167007	1
Phönix	Hydrocortison	1204037-01	1
Caelo	Hydrocortison	13063501	1
Euro OTC	Hydrocortison	120403701	3
Euro OTC	Hydrocortison	1204307-01	1
AHC 02.09.13 EK9,85	Hydrocortison	1112030-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	12167010	1
AHD	Hydrocortison	13069507	1
Caelo	Hydrocortison	7101301	1
Caelo	Hydrocortison	1109845	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285472	1
Caelo	Hydrocortison	13069506	8
Caelo	Hydrocortison	21101303	1
Caelo	Hydrocortison	810911	1
Caelo	Hydrocortison	13069507	3
Caelo	Hydrocortison	12167010-3437311151	1
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	18
Caelo	Hydrocortison	13069505	4
Fagron	Hydrocortison	1204037-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069507	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285471	1
Caelo	Hydrocortison	13155602	8
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069506	1
Gehe	Hydrocortison	13069510	1
Caelo	Hydrocortison	1306906	1
sana corp	Hydrocortison	13069507	1
Caelo	Hydrocortison	13069509	2
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Caelo	Hydrocortison	1216707	1
Fagron	Hydrocortison	PH132	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	13H08B01285473	1
Caelo	Hydrocortison	13069510	6
Fagron	Hydrocortison	12119303	1
Caelo	Hydrocortison	39/AKD17	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288283	1
Caelo	Hydrocortison	13155603	12
Caelo	Hydrocortison	13155604	6
Caelo	Hydrocortison	13155601	7
Sanacorp	Hydrocortison	13069509	1
Caelo	Hydrocortison	13341502	10
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	3
Caelo	Hydrocortison	31032014D	1
Fagron	Hydrocortison	120601801	1
Caelo	Hydrocortison	13155605	3
Phönix	Hydrocortison	13341504	2
Alliance Health 11.01.2...	Hydrocortison	1315505	1
GEHE 14.04.2014	Hydrocortison	13069509	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-28571	1
Alliance Health25.04.2014	Hydrocortison	13341503	3
Caelo	Hydrocortison	13155611	2
Phönix Gotha	Hydrocortison	13341502	1
Fagron	Hydrocortison	19051403	1
Caelo	Hydrocortison	13155614	3
Gehe	Hydrocortison	1206018-01	2
GEHE 03.05.2014	Hydrocortison	13155605	1
Noweda	Hydrocortison	13155605	1
Caelo	Hydrocortison	13341504	7
ahd,11,95EUR 10.04.14	Hydrocortison	13341504-07R07	1
Phoenix	Hydrocortison	13341504	1
Caelo	Hydrocortison	13341501	6
Pharmacia&Upjohn/ Phönix	Hydrocortison	13155614	1
EuRho	Hydrocortison	1405001-01	3
Caelo	Hydrocortison	13341509	8
Caelo	Hydrocortison	13341510	11
Caelo	Hydrocortison	13341503	1
fargron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	1
Caelo	Hydrocortison	13341508	4
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293423	3
Anzag	Hydrocortison	1206018-01	1
Caelo	Hydrocortison	13341511	3
Phönix Caesar u. Loretz	Hydrocortison	13225507	1
Phönix	Hydrocortison	13341508	1
Fagron	Hydrocortison	K05B20131101	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02	2
Caelo	Hydrocortison	14115107	9
Euro OTC	Hydrocortison	1408023-01	4
Fagron	Hydrocortison	13341510	1
Sanacorp	Hydrocortison	13341509	1
Gehe	Hydrocortison	1405001-01	1
Caelo	Hydrocortison	14115108	2
Euro OTC	Hydrocortison	1405001	1
Euro OTC	Hydrocortison	1405001-01	2
Caelo	Hydrocortison	14115105	3
Caelo	Hydrocortison	14301305	4
Phönix	Hydrocortison	1408023-01	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285473	1
Caelo	Hydrocortison	13342504	1
Caelo	Hydrocortison	14115103	2
Caelo	Hydrocortison	14301306	5
Caelo	Hydrocortison	14115104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Hydrocortison	14301306	1
Caelo	Hydrocortison	14301310	13
Caelo	Hydrocortison	14301312	5
Caelo	Hydrocortison	140301305	1
Caelo	Hydrocortison	14301311	9
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293424	4
Gehe,27.0415	Hydrocortison	14301310	1
Berkel AHK	Hydrocortison	14301305	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293422	2
Caelo	Hydrocortison	1501034-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1501034-01	8
Caelo	Hydrocortison	14b04-B02-293422	1
Caelo	Hydrocortison	15021105	4
Caelo	Hydrocortison	15021106	3
Caelo	Hydrocortison	14301304	1
Caelo	Hydrocortison	14301307	1
Caelo	Hydrocortison	14301313	4
AHD;19.06.15;18,70EUR	Hydrocortison	14301306	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortison	15021105	1
Caelo	Hydrocortison	15021107	11
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	2
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortison	15181004	1
Anzag	Hydrocortison	1501034-01	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	15181004	1
Caelo	Hydrocortison	15181004	6
Caelo	Hydrocortison	15021104	6
Nachprüfung 2312	Hydrocortison	10282201	1
Fagron	Hydrocortison	14105-B02-300228	1
Euro OTC	Hydrocortison	1505016-01	28
Caelo	Hydrocortison	15181003	7
Caelo	Hydrocortison	15181006	18
Phönix Gotha	Hydrocortison	15021107	1
Caelo	Hydrocortison	15181014	6
Fagron	Hydrocortison		1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288282	1
Euro OTC	Hydrocortison	150516-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15021107	1
Caelo	Hydrocortison	15181007	5
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300229	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Hydrocortison	15181004	1
Bombastus	Hydrocortison	14I05-B02-300227	1
Caelo	Hydrocortison	15216101	6
Caelo	Hydrocortison	15181013	10
Caelo	Hydrocortison	15278703	7
Caelo	Hydrocortison	15278702	6
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02	2
Caelo	Hydrocortison	15181012	13
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
sanacorp	Hydrocortison	15181013	1
Caelo	Hydrocortison	1518013	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02-311696	5
Caelo	Hydrocortison	15181008	1
Caelo	Hydrocortison	15181012/20160309/10	1
Euro OTC	Hydrocortison	150501601	1
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	1
phönix	Hydrocortison	15181013	1
sanacorp	Hydrocortison	15181012	1
Caelo	Hydrocortison	260416v4	1
Caelo	Hydrocortison	15278705	10
Euro OTC	Hydrocortison	15278703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	16004604	23
Caelo	Hydrocortison	16004607	14
Euro OTC	Hydrocortison	157015	2
Euro OTC	Hydrocortison	1509029-01	32
Euro OTC	Hydrocortison	150929-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15181012	1
Caelo	Hydrocortison	15278706	6
Euro OTC	Hydrocortison	1505010601	1
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	1
Caelo	Hydrocortison	16004605	10
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02	1
Gehe	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-313084	1
Fagron	Hydrocortison	15I04-B03-315021	1
Bionorica	Hydrocortison	16004604	1
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortison	12104308	1
Caelo	Hydrocortison	3081604	1
Sanacorp	Hydrocortison	16004607	1
Phoenix	Hydrocortison	1509029-01	1
Caelo	Hydrocortison	16004603	9
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	2
Caelo	Hydrocortison	16004611	10
Caelo	Hydrocortison	16004608	8
Euro OTC	Hydrocortison	150902	1
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-318727	1
Fagron	Hydrocortison	15125-B01-318486	1
AHL	Hydrocortison	15125-B01-313084	1
Caelo	Hydrocortison	130617H	1
Fagron	Hydrocortison	14105-B02-300227	1
Caelo	Hydrocortison	1518012	1
Anzag	Hydrocortison	1509229-01	1
Caelo	Hydrocortison	16095201	21
Caelo	Hydrocortison	16095202	10
Euro OTC	Hydrocortison	715Q-01719	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	16004612	1
Upjohn/Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324944	5
Caelo	Hydrocortison	16095209	5
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321982	1
Caelo	Hydrocortison	16095203	8
Caelo	Hydrocortison	16004612	8
/ AHD	Hydrocortison	16095202	1
Fagron	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	20
Caelo	Hydrocortison	16095210	17
Caelo	Hydrocortison	1509029-01	2
EuRho	Hydrocortison	1202032-01	1
Caelo	Hydrocortison		2
Caelo	Hydrocortison	15/25-B01-318486	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324891	1
Caelo	Hydrocortison	16095207	7
Caelo	Hydrocortison	16272305	7
Caelo	Hydrocortison	16095212	5
Sanacorp	Hydrocortison	1509029-01	1
Caelo	Hydrocortison	16004612/2020317	1
Caelo	Hydrocortison	16095213	8
Caelo	Hydrocortison	1140317	1
Caelo	Hydrocortison	16272306	7
Caesar&Loretz GmbH,Anza...	Hydrocortison	16272305	1
L10	Hydrocortison	16H01-B01-326071	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	1611016-01	47
Euro OTC	Hydrocortison	150902901	1
Caelo	Hydrocortison	16272304	9
Gehe	Hydrocortison	16272306	1
Allianz Healthcare	Hydrocortison	1509029-01	1
Noweda	Hydrocortison	16004612	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	2
Phoenix	Hydrocortison	16095207	1
Caelo	Hydrocortison	16255606	1
Kehr	Hydrocortison	16095213	1
Euro OTC	Hydrocortison	16272311	1
Caelo	Hydrocortison	1672305	1
Caelo	Hydrocortison	16255607	3
Fagron	Hydrocortison	16j26-b04-330339	1
Caelo	Hydrocortison	16272311	3
Caelo	Hydrocortison	1611016-01	2
Euro/ Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
Caelo	Hydrocortison	16095213-20170704Ma7	1
Caelo	Hydrocortison	16255603	6
Caelo	Hydrocortison	16255604	2
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06	1
Fiebig	Hydrocortison	16095207	1
Caelo	Hydrocortison	16272308	4
GEHE	Hydrocortison	16272311	1
Caelo	Hydrocortison	16255680	1
Caelo	Hydrocortison	16255608	11
Caelo	Hydrocortison	17090003	4
Delta	Hydrocortison	16H01-B01-326071	1
Caelo	Hydrocortison	17119402	13
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01	1
Caelo	Hydrocortison	17119404	1
Fagron	Hydrocortison	16J26-B04-330340	1
Noweda	Hydrocortison	16255608	1
Finteler Apotheke	Hydrocortison	1611016-01	3
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334857	5
Euro OTC	Hydrocortison	3817A-01719	1
Caelo	Hydrocortison	170921HA/17090003	1
Caelo	Hydrocortison	17090005	7
Caelo	Hydrocortison	17119407	18
Kehr	Hydrocortison	17119407	1
Caelo	Hydrocortison	17119405	17
Fragon/Sanacorp	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
gehe	Hydrocortison	16255607	1
Gehe	Hydrocortison	17E10-B04-335656	1
Fargo/Anzag	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
Euro OTC	Hydrocortison	16004612	1
Caeelo	Hydrocortison	17090005	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04	1
Fagron	Hydrocortison	17C13-B06-333045	3
Caelo	Hydrocortison	1672308	1
Caelo	Hydrocortison	1719402-20171106Ma2	1
Fagron	Hydrocortison	16272311	1
Caelo	Hydrocortison	17119406	7
Euro OTC	Hydrocortison	11611016-01	1
Caelo	Hydrocortison	17119410	6
Euro OTC	Hydrocortison	161016-01	1
Caeolo/Krieger	Hydrocortison	17119406	1
Caelo	Hydrocortison	17119403	15
Caelo	Hydrocortison	4817Q-01719	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334858	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	17256602	26
Euro OTC	Hydrocortison	17119403	2
Euro OT/Anzag	Hydrocortison	1611016-01	3
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-336436	2
Caesar & Loretz	Hydrocortison	17256603	2
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-336435	2
Caelo	Hydrocortison	17256603	5
Caelo	Hydrocortison	167272306	1
Caelo	Hydrocortison	17256804	1
Euro OTC	Hydrocortison	181102182	1
Caelo	Hydrocortison	1626-B04-330340	1
Caelo	Hydrocortison	17256604	17
Caelo	Hydrocortison	17229410	1
Cealo	Hydrocortison	17119405	1
Fagron	Hydrocortison	17E-10-B04-334857	1
Caelo	Hydrocortison	17256605	13
Caelo	Hydrocortison	1756602	1
Noweda	Hydrocortison	1611016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1501034	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	17256605	1
Phönix	Hydrocortison	1611016-01	2
Caelo	Hydrocortison	17256607	3
Euro OTC	Hydrocortison	17351202	1
Kehr	Hydrocortison	17256602	1
Gehe	Hydrocortison	17256604	1
Fagron	Hydrocortison	17256604	1
Euro OTC	Hydrocortison	161101601	2
Caelo	Hydrocortison	17351202	7
Sanacorp	Hydrocortison	17256604	1
Caelo	Hydrocortison	17351205	31
Euro OTC	Hydrocortison	17256603	1
Fiebig	Hydrocortison	17256602	1
Fagron	Hydrocortison	17G25-B02-340864	1
Euro OTC	Hydrocortison	1802009-01	21
Caelo	Hydrocortison	17526602	1
Fagron	Hydrocortison	17E10B04335656	1
Euro OTC	Hydrocortison	180200901	1
Fagron	Hydrocortison	17351205	1
Caelo	Hydrocortison	16255608NP	1
Caelo	Hydrocortison	3110456	1
Caelo	Hydrocortison	K05B20160909	1
Caelo	Hydrocortison	17351203	10
Fagron	Hydrocortison	17/12-B05-344220	2
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05	1
Caelo	Hydrocortison	17351209	5
Fagron	Hydrocortison	17-12B05-342611	1
Fagron	Hydrocortison	17/12-Bos-344220	1
Caelo	Hydrocortison	17351206	8
Caelo	Hydrocortison	18091501	10
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05-34554	1
Caelo	Hydrocortison	1726603	1
Euro OTC	Hydrocortison	210818A	1
Caelo	Hydrocortison	17351209-20180830Ma3	1
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	1
Caelo	Hydrocortison	18091503	10
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05-344220	1
Caelo	Hydrocortison	1611016	1
Cealo/ Noweda	Hydrocortison	17351209	1
Euro OTC	Hydrocortison	1802008-01	1
Fagron	Hydrocortison	18091501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-335656	1
Euro OTC	Hydrocortison	79(1802009-01)	1
Fagron	Hydrocortison	K05M20170702	1
Caelo	Hydrocortison	18091507	9
Euro OTC	Hydrocortison	18091501	1
Caelo	Hydrocortison	18091501-H20181115Ma	3
Caelo	Hydrocortison	18091505	11
Caelo	Hydrocortison	1802009-01	1
Caelo	Hydrocortison	18091502	2
Caelo	Hydrocortison	18091508	1
EuRho	Hydrocortison	1509029-01	1
Caelo	Hydrocortison	18091520	5
Pharmachem/ Anzag	Hydrocortison	18091520	1
Caelo	Hydrocortison	18091506	6
Caelo	Hydrocortison	18091519	7
AHD	Hydrocortison	18091503	1
Euro OTC	Hydrocortison	80(1802009-01)	1
Gatt-Koller	Hydrocortison	20172187	1
L12	Hydrocortison	1802009-01	1
Caelo	Hydrocortison	18091525	6
Gatt-Koller	Hydrocortison	1804169	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Hydrocortison	18091508	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091506	1
Caelo	Hydrocortison	18091524	1
Euro OTC	Hydrocortison	81(1802009-01)	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091526	1
Caelo	Hydrocortison	18091526	1
Caelo	Hydrocortison	18091528	2
Euro OTC	Hydrocortison	82(1802009-01)	1

- 91 450 Spektren von 644 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 542 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	581	0	107 668
Typ B	0	719	0	110 269
Typ C	0	1365	94	91 450

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9673 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,1655 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	93,5572 % (> 93,3516 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22838	22838	0,00	37,63
22829	22838	6,20	38,59
22910	22910	0,00	43,50
22928	22910	2,04	43,58
24020	24020	0,00	43,10
21293	24020	2,49	43,20
21461	24020	3,26	42,72
21463	21899	2,21	42,81
21899	21899	0,00	42,72
22837	22838	2,27	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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrocortisonacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20010-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetas; Hydrocortisonum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* 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 *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1209003-01	21295	40	20121108
Caelo	Hydrocortisonace…	13291708	21462	60	20130926
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1508029	21889	60	20150902*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonace…	15A30-B09-307090	22241	60	20150226
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1604052	22564	40	20160525*
Caelo	Hydrocortisonace…	182780	24392	40	20181210*
Fagron	Hydrocortisonace…	18H07-B03-356259	24590	40	20180829
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1209003-01	21295SI	45	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1508029	21889SI	44	20150902*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 429 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 820 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 451 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

- 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	Hydrocortisonacetat	16238706	23115	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011	24789	40
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241SI	24
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052	22564SI	30
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23115SI	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328SI	21
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559SI	30

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130SI	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	182780	24392SI	32
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	24590SI	33
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011	24789SI	40

- 110 537 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1808 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 298 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 287 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008405	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	1406211718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061207	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098604	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098615	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263916	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263915	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-03	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-01	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008402	2
EuRho	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182403	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301904	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	911I-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12183403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182404	19
Fagron	Hydrocortisonacetat	12K15-N04	6
Noweda	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182402	10
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182402	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18011304	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12182404	2
Bombastus	Hydrocortisonacetat	2712M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182405	17
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2612M01718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110491	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263902	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-02	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1213M-01718	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	11/01-N05	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1112031	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330106	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098612	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330103	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	1205034-01	3
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330102	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	7051303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182408	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330107	8
Caelo	Hydrocortisonacetat		6
Noweda/ Pharmacia & Upj...	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1205034-01	22
Fagron	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330110	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13A03-N04	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	HCAZ11004K	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330104	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330105	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12330103	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Nachprüfung	Hydrocortisonacetat		1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13B25-N04	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330112	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330108	14
Fagron	Hydrocortisonacetat	3613A-01718	1
AHD	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12K15-No4	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330116	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091307	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330114	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	AKD8	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155302	7
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13155302	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-No2	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-N02	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120503401	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155304	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	8563642	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155308	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155303	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	131553080	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13155311	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	25101201	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330113	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111-3507411061	1
Caeolo/Noweda	Hydrocortisonacetat	13155303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155307	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291706	9
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120900301	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291709	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	2
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291707	12
AHD	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1209003-01	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155306	4
Cealo / Noweda	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291704	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110516	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291705	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391706	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043903	11
Noweda	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043907	13
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	12090003-01	3
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13291704	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1403903	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-01	11
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	14043903	1
GEHE 03.07.2014	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291701	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Pharmacia&Upjohn Comp. ...	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043904	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291711	7
Euro/Gehe	Hydrocortisonacetat	1404017-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31B07290061	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043901	10
Hedinger/Gehe	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043902	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043906	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043906	6
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1568/05131813	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144806	11
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043905	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290061	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144805	18
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-02	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	HC0024	1
Apomix/Noweda	Hydrocortisonacetat	1404017-02	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-01	13
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	3
Phoenix 14.01.2015 EK: ...	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144803	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144807	5
Euro/ Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04-294158	2
Lihua/phönix	Hydrocortisonacetat	KO6A20140801M	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-02	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301402	6
AHD;05,02,15; 12.48EUR	Hydrocortisonacetat	14144805	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301405	24
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1501035-01	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144802	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150103501	3
EuRho/Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-03	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144804	3
Phoenix Goettin	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301406	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	1501035	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13F25-B05-300290	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301401	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Hydrocortisonacetat	14301405	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301407	12
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008-01	44
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301404	6
Fagron	Hydrocortisonacetat	13/31-B07-290061	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301408	5
Noweda 17.07.2015	Hydrocortisonacetat	14301403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900502	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1502000801	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290062	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307133	1
caesar	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067004	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067003	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301403	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067005	18
Caello/Anzag	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-01	28
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307133	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067010	2
Bombastus	Hydrocortisonacetat	123Validierung	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	15067004	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	L68934	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	301115	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150500801	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067011	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067006	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307300	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	14301401	1
sanacorp	Hydrocortisonacetat	14301406	1
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1734/05154415	1
Europh-Gehe	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15216204	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356902	15

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356904	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1505008-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356901	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356903	18
Fagron	Hydrocortisonacetat	15067006	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	14301406	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-316480	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061006	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004402	12
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067013	10
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15A30-B09	1
Caesar&Loretz GmbH/AHD	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430140	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	M39171	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01	1
Fagro/Gehe	Hydrocortisonacetat	15A07-B03306545	1
phönix	Hydrocortisonacetat	15356901	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12-317771	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1536902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004403	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004407	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004405	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	20160727Ma2	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004403	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	508029-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052-01	59
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004406	13
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Euro/Alliance Healthcare	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Caolo- Noweda	Hydrocortisonacetat	15067006	1
Caeol/Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004408	14
Fagron	Hydrocortisonacetat	15h24-b01-314236	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1600406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160629HA	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16004406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1508029-01	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Caesar u Loretz	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2715Q-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044402	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095404	25
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC151101	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095406	19
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	16095404	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095406	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24B01-316480	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004404	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095407	24
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095405	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052-01	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095408	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	160405201	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044003	1
L12	Hydrocortisonacetat	1604052-01	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1
SanacorpWE:13.02.2017 ...	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238704	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238708	19
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095405	1
AHD 07.03.2017 EK: 5,33	Hydrocortisonacetat	16004407	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23
Caelo	Hydrocortisonacetat	166004407	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150802901	1
phönix	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238710	12
Gehe	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238706	1
Noweda/Euro	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Noweda/Apomix	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238714	11
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-325093	2
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238705	3
Finteler Apotheke	Hydrocortisonacetat	1604052-01	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238712	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238707	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	1623708	1
Alliance	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16238707	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	160405201	1
phönix	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238709	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05-330083	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-327325	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086203	13
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	170804HA/1604052-01	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238713	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205-20170818Ma3	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713-20170818Ma2	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2604052-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	test	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170830HA/1706021-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17053185	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086206	7
Anzag	Hydrocortisonacetat	17086206	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17086204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086204	15
Fagron	Hydrocortisonacetat	17086211	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	7C10-B01-333961	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021-01	32
Cealo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-333962	3
Caeelo	Hydrocortisonacetat	17086204	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086212	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086207	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17086203	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	163163055402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	171106HA/17086204	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219704	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219706	17
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238713	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095410	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	170856206	1
Ichthyol GmbH/Noweda	Hydrocortisonacetat	17086205	1
	Hydrocortisonacetat	333961	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-338750	1
Caesar & Loretz/AHD	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-333961	1
Euro OT/Anzag	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219708	17
Cealo/Gehe	Hydrocortisonacetat	16095410	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-335774	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086211	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219705	20
Hedinger/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
gehe	Hydrocortisonacetat	17219707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219702	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219709	6
EuRro/Anzag	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Fiebig	Hydrocortisonacetat	1605410	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219707	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	181115181	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	17219702	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	180219HA/17219707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	Caelo	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341843	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219704	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1605410	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197085556	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219703	16
L10	Hydrocortisonacetat	1706021-01	5
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170602-01	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	17219703	1
AMH Niemann/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219705	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219713	1
Allianz	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358403	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142802	5
GEHE	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17219709	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142803	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219714	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-345375	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	EuroOTC	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Eurho	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197055662	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142805	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142808	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142810	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Hepart	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142811	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19B04345374	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	18142803	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142812	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142806	10
Fagron	Hydrocortisonacetat	18142806	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-350448	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010-01	9
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18142805	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-348983	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142805-H20181115Ma	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17066021-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142804	11
Gehe	Hydrocortisonacetat	18142812	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142807	3
Fagro/Noweda	Hydrocortisonacetat	18142804	1
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	18142815	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142815	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142809	5
xxx	Hydrocortisonacetat		1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-352228	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278004	8
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	180501001	3
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1802876	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	18278006	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18142804	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18050101	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278006	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278006	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278003	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	25(1805010-01)	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278010	4
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278003	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278004	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358404	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278005	7
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18278010	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278014	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 91 101 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 541 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	429	0	107 820
Typ B	0	447	4	110 537
Typ C	0	1713	95	91 101

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6014 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1131 % (> 98,4479 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	94,7456 % (> 94,5796 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21889	21889	0,00	39,21
22241	21889	3,24	40,54
24392	24392	0,00	39,70
21295	21889	4,19	39,77
21462	21889	4,41	39,72
22564	22564	0,00	39,62
24590	21889	2,86	38,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000** mPa · s**)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20791-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulosum 250 M; Hydroxyethylcellulosum G 300; Hydroxyethylcellulosum H 300; Hydroxyethylcellulosum HX; Natrosol® 250 G Pharm; Natrosol® 250 M; Tylose® H 300

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)* 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 *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylcell…	12249204	20791	40	20120830
Euro OTC	Hydroxyethylcell…	1110024-04	20792	40	20120110
Caelo	Hydroxyethylcell…	03936475	20862	20	20121001
Fagron	Hydroxyethylcell…	13H22-N11	20908	40	20130826
Caelo	Hydroxyethylcell…	13378506	21365	40	1507205
Caelo	Hydroxyethylcell…	14352504	21792	60	AR-15-FG-009318-01
Caelo	Hydroxyethylcell…	161006	22459	60	20160426*
Fagron	Hydroxyethylcell…	16E09-B05-327042	23102	40	20160530
Caelo	Hydroxyethylcell…	171151	23349	40	20170523*
Caelo	Hydroxyethylcell…	16252008	23708	40	20160907
Caelo	Hydroxyethylcell…	16278705	23710	40	20161014
Caelo	Hydroxyethylcell…	16278705	23759	40	20161014
Euro OTC	Hydroxyethylcell…	1804003	24060	40	20180413*
Caelo	Hydroxyethylcell…	190769	24502	40	20190425*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 580 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 107 669 Spektren aus insgesamt 1889 Chargen von 386 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030	22698	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012909	22809	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039	22870	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252003	23584	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	173196	23850	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 …	17115103	23863	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012	23904	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	190767	24522	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1907013	24800	40

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 792 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1139 Spektren von 417 *Apo-Ident*-Kunden aus 292 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 283 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12A09-N06	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11266305	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12C27-N01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1108026-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406212528	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156902	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156901	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11I02-N02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11266316	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1105054-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1108027-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-02	5
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	J0696	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11I02-N12	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156907	9
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	17
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156901	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m…	211112PML01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12H02-N06	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156908	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156908	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	5012I-03301	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249204	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	213I-03301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19011302	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	1
s.Prüfprotokoll	Hydroxyethylcellulose (300 m…		2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249205	5
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13A18-N01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	4512I-03301	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13A18-N01	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11186221	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1113E-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249202	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20031305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	10019408	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	111024-02	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	17
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	8051305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369704	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	122492014	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	2
Holdermann	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249216	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369713	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400801	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13D26-N11	5
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369711	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	110505401	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153501	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249204	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369711	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	24
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1108027-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	25071301	1
Euroo/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	26071301	1
Ashland	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400801	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12H02-N06	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	111002404	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369717	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13H22-N11	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04-336431909	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-02	20
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153506	7
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369704	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1007018-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	AKD10	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153501	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12274720	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153505	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-02	2
Alliance Health 27.12.2…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-02	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	3081202	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369718	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	290114PML01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400802	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	10019402	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eurp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400801	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153511	7
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1613M-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13040008-02	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369718	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378502	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	19
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140317	1
Phonix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	K1371	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1315306	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	31031402	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130902001	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17042014A	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378508	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13L04-B03-289115	1
Ashland/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378507	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19051406	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13d26-n16	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130902001	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13L04-B03	1
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153511	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12175708	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-02	5
Alliance Healthcare/Hed…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-02	1
	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-03	9
Phoenix 10.07.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	213M-03301	1
Th. Geyer	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13L04-B03	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13L04-B03-289115	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	10019406	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-01	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378515	3
Sanacorp/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Gehe 24.06.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153505	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378507	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13099020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1337808	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	220914PML02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14f04-b06-295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	K1373	2
Defektur	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14D04-B02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14D04B02293555	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-01	33
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1337807	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14F04-B06-295130	1
Caesar/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378507	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	914E-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21011502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378506	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130902003	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020	1
Phoenix Goettin	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14F04-B06-295130	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13041502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14I04-B05	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378516	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14I04-B05-300224	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14256002	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378518	3
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14D04-B02-293558	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378510	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-02	36
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14I04-B05-300231	2
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153511	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1404-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14Io4-B05	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086405	8
EuRho/GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378524	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086403	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1496017-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13072015A	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086407	6
Nachprüfung 2797	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249202	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086407	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-02	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601702	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086403	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086408	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14I04-B05-309049	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	133785	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-02	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-01	15
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086505	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14i04-b05-309049	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086506	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-02	28
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086504	2
Ashland Industries/Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	L1891	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15B04-B03-312859	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086503	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-1	1
Castor/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14/04-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15B04-B03-315495	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	154018-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14F04-B06-297846	1
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15B04-B03-312859	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086507	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15E07-B05-316511	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-03	22
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-02	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15H28-B10	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100606	15
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601702	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	80616-3	1
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15e07b05316511	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	150401801	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15H28-B10-319028	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100605	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100612	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-03	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100613	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504019-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601703	1
Ebert & Jacobi 02.08.2016	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
Ashland Ind/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140017-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1500418-02	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	36
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100604	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100607	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-321320	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100615	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100620	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	10
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100603	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	22
apo-ident.	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05325803	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100610	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100622	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05B05325803	1
hedinger	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16060302-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16603001	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
apo ident	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05-B05	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	41
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100625	13
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16107-b04-331244	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-327042	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19041708	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100603	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331244	2
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003901	3
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100626	6
gepepharm/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603002	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	2
L10	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	700243-B04-331244	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278702	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278705	13
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603	1
Alliance Healthcare	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19081705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-01	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-03	2
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-01	2
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	161003901	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16H05-B05-325803	1
Cealo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-02	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	27101701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-02	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610036-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-03	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100390108639291	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278715	2
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-03	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17G05-B04-341204	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11121707	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	161003902	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	160039-01	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-03	1
apo-ident	Hydroxyethylcellulose (300 m…	N1535	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	44
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278705	1
L30	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	180201HC/1610039-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	181102185	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	171101201	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17G05-B04	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17G05-B04-341204	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	171101201	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278718	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278714	7
L12	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100626	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	8639291	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278718	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12031803	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18022401	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	23041804	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03-342018	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-03	1
Kehr/ Ashland Industries	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	2
Hepart	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03-342018	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17j05B03342018	1
Ashland Industries/ All…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17j05-b03-343927	1
asland industries	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	23061809	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03-343927	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21071802	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03-347890	7
Henry Lamotte/ Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12091819	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	P0745	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319602	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21111812	1
phoenix 23.11.18	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319606	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17Jo5-B03-343927	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18113101	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12011903	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319603	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05-352498	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	40(1711012-01)	1
Gatt-Koller	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1802575	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319613	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1731960608	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03	1
fargon GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05-352498	1
EuRho/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319609	1
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05-354803	2
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m…	123456	1
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1804003-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319613	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319608	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319621	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319615	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1804003-01	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1804003-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319626	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319626	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076703	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319620	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319625	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19C04-B08-191454	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	41(1907013-01)	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076708	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1907013-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	11304620	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	11110024-03	1
Caesar & Loretz GmbH D-…	Hydroxyethylcellulose (9000 …	12274702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	12274710	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	13182702	6
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	314Q3301	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (9000 …	1304008-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	13182714	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	1309020-01	1
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (9000 …	11048105	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 …	130902002	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095905	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	1406017-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	12274702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095911	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14352508	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14352510	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095901	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14352504	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095911	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	15199501	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	146017-02	1
Jenne	Hydroxyethylcellulose (9000 …	15199501	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	15199510	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	1504018-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16100606	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012909	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012909	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252003	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252006	7
Rezepturlager - Verläng…	Hydroxyethylcellulose (9000 …	54/16	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	4091713	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16091711	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252008	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	5121706	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	17184503	7
L30	Hydroxyethylcellulose (9000 …	17184503	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	9041802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022502	2
L12	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022505	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	9061802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18113101	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022503	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022507	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	17101801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	28111805	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	28111804	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	23011901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022505	1

- 91 770 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 546 Chargen von 696 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	580	0	107 669
Typ B	0	360	0	110 530
Typ C	0	1135	4	91 770

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000* mPa · s*)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,6488 % (> 99,3854 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23710	24060	7,11	56,20
23759	24060	8,60	56,28
24060	24060	0,00	56,55
20791	24502	13,08	55,91
20792	24060	8,93	54,61
20908	24060	11,79	53,43
21365	21365	0,00	57,06
22459	22459	0,00	57,45
23102	24060	4,10	56,95
23349	23349	0,00	61,37
24502	24502	0,00	59,90
20862	22459	6,21	56,42
21792	21792	0,00	58,64
23708	21792	2,90	58,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20686-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s); Klucel GF®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxypropylcel…	12093107	20686	40	1402049
Caelo	Hydroxypropylcel…	14189804	21767	60	AR-15-FG-014922-01
Caelo	Hydroxypropylcel…	15345001	22258	60	20151104
Caelo	Hydroxypropylcel…	181146	24249	40	20180618*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345009	23123	40
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	17355801	23974	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)*.
- 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	Hydroxypropylcellulose (300 …	13031306	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	14189801	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	13031309	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345001	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15129707	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345008	1

- 92 903 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	6	0	92 903

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300* mPa · s*)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21767	21767	0,00	20,86
22258	21767	8,95	23,62
24249	24249	0,00	20,31
20686	20686	0,00	23,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ibuprofen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20205-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ibuprofen; Ibuprofenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ibuprofen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ibuprofen	11352219	20774	40	20120124
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	21248	40	1501533
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	23587	40	20141125
Caelo	Ibuprofen	172271	23641	40	20170831*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ibuprofen*.

- 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	Ibuprofen	13105108	21321	40
Caelo	Ibuprofen	183003	24557	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-01	1
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-01	6
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	6
Caelo	Ibuprofen	1410025-02	1
Caelo	Ibuprofen		1
GEHE	Ibuprofen	15103011	1
Caelo	Ibuprofen	17227101	1
Caelo	Ibuprofen	17227102	1
Caelo	Ibuprofen	17351401	2
Euro OTC	Ibuprofen	9061807	1

- 92 888 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ibuprofen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	19	2	92 888

Die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	90,4762 % (> 76,1905 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20774	21248	7,14	58,47
21248	21248	0,00	53,53
23587	21248	5,33	53,30
23641	23641	0,00	51,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Indometacin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20720-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Indometacin; Indometacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Indometacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Indometacin	1012009-02	20720	40	1402050
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	21327	40	20120521
Euro OTC	Indometacin	1512031	22291	60	20160122*
Euro OTC	Indometacin	1612017	22981	40	20170209*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Indometacin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	23715	40
Euro OTC	Indometacin	1801040	23969	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	2
Euro OTC	Indometacin	1512031-01	8
Fagron	Indometacin		1
Gehe	Indometacin	1512031-01	1
Euro OTC	Indometacin	1612017-01	2
Euro OTC	Indometacin	1612017-02	3
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	1
Fagron	Indometacin	17I08B06	1
Euro OTC	Indometacin	1801040-01	5
Fagron	Indometacin	14I08-B06-343286	1
Euro OTC	Indometacin	180104001	1
Euro OTC	Indometacin	201606272030	1
Caelo	Indometacin	1801040-01	1
Euro OTC	Indometacin	1801040-02	2
Euro OTC	Indometacin	180104002	1

- 92 878 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 817 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Indometacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	30	1	92 878

Die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
20720	20720	0,00	60,64
21327	22981	4,05	61,95
22291	22291	0,00	57,84
22981	22981	0,00	52,79

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Inositol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20420-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Inositol; Inositolum; myo-Inositol; myo-Inositolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Inositol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Inositol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Inositol	1206032-01	21280	40	20120814
Fagron	Inositol	13D15-B40-328250	23405	40	20140812
Fagron	Inositol	13D15-B40-328250	23406	40	AR-17-FG-016393-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 108 129 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Inositol*.
- 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	Inositol	`L1507021-01`	`22797`	40
Fagron	Inositol	`18A03-B04-344527`	`23999`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Inositol	130400901	1
Fagron	Inositol	L13090200	1
Euro OTC	Inositol	1304009-01	1
Caelo	Inositol	L1609025-01	1
Euro OTC	Inositol	1609025-01	1

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Inositol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Inositol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	5	0	92 904

Die Substanz/Substanzgruppe *Inositol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21280	23406	4,03	30,16
23405	23406	1,92	30,46
23406	23406	0,00	30,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Iodoform**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20094-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Iodoform; Iodoformium; Jodoform; Jodoformium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Iodoform	12L11-B41	21278	40	20140113
Caelo	Iodoform	12283206	21297	40	20130709
Caelo	Iodoform	16012302	23192	40	AR-17-FG-012459-01
Caelo	Iodoform	16012302	23407	40	20160211
Caelo	Iodoform	191132	24710	40	20190524*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Iodoform	170860	23652	30
Caelo	Iodoform	180919	24012	40
Caelo	Iodoform	182495	24380	40

- 110 878 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 264 Spektren von 117 *Apo-Ident*-Kunden aus 94 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 92 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	12070102	2
Noweda	Iodoform	10320402	1
Noweda	Iodoform	12070407	1
Caelo	Iodoform	12070502	1
Caelo	Iodoform	12070602	1
Caelo	Iodoform	12070501	1
Caelo	Iodoform	12070605	1
Caelo	Iodoform	12150902	5
Caelo	Iodoform	12150903	1
Fagron	Iodoform	12E30-N01	2
Caelo	Iodoform	12070606	2
Caelo	Iodoform	21051305	1
Phoenix	Iodoform	12070601	1
Caelo	Iodoform	12070608	3
Caelo	Iodoform	12070407	1
Caelo	Iodoform	12150908	4
Caelo	Iodoform	12150905	2
Caelo	Iodoform	12070601	2
Caelo	Iodoform	12283202	5
Caelo	Iodoform	12150910	4
Caelo	Iodoform	12283201	2
Caelo	Iodoform	12283206	3
Caelo	Iodoform	14077702	7
Fagron	Iodoform	12L11-B41-290055	1
Caelo	Iodoform	14077603	2
Caelo	Iodoform	12283304	1
Caelo	Iodoform	12283303	1
Caelo	Iodoform	14077601	1
Caelo	Iodoform	14077606	2
Caelo	Iodoform	14229507	2
Caelo	Iodoform	14077607	1
Caelo	Iodoform	14230001	5
Caelo	Iodoform	14229504	1
Caelo	Iodoform	14230002	2
Caelo	Iodoform	14229508	2
Caelo	Iodoform	14230007	3
Caelo	Iodoform	14230006	4
Caelo	Iodoform	14230003	1
Caelo	Iodoform	14230008	3
Fagron	Iodoform	14229508	1
Caelo	Iodoform	14077602	1
Caelo	Iodoform	14230302	2
Gehe	Iodoform	14230008	1
Caelo	Iodoform	14230305	7
Euro OTC	Iodoform	14229504	2
Caelo	Iodoform	14230308	4
Caelo	Iodoform	14230306	4
Caelo	Iodoform	15276102	5
Caelo	Iodoform	15276001	3
Caelo	Iodoform	15276002	4
Caelo	Iodoform	15276101	5
Caelo	Iodoform	15276104	4
Caelo	Iodoform	1010316	1
Caelo	Iodoform	15276105	6
Caelo	Iodoform	15276103	4
Caelo	Iodoform	1576103	1
Caelo	Iodoform	15276111	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	15276108	2
Caelo	Iodoform	15276107	1
Caelo	Iodoform	1527104	1
Caelo	Iodoform	15276109	1
Caelo	Iodoform	1527611	1
Caelo	Iodoform	16012201	5
Caelo	Iodoform	14230304	2
Caelo	Iodoform	10320407	1
Caelo	Iodoform	16012202	2
Caelo	Iodoform	16012204	3
Caelo	Iodoform	16012206	5
Caelo	Iodoform	16012205	2
Fiebig	Iodoform	16012206	1
Caelo	Iodoform	16012305	5
Caelo	Iodoform	16012210	5
Caelo	Iodoform	16012207	4
Caelo	Iodoform	16012309	4
Caelo	Iodoform	15276113	1
Caesar u.Loretz	Iodoform	16012209	2
Caelo	Iodoform	16012302	4
Caelo	Iodoform	12070105	1
Fagron	Iodoform	16012302	1
Caelo	Iodoform	16012306	5
Caelo	Iodoform	16012308	3
Midas	Iodoform	16012306	1
Caelo	Iodoform	17086008	3
Caelo	Iodoform	17086005	6
Caelo	Iodoform	17086012	1
GEHE	Iodoform	17086003	1
Caelo	Iodoform	17086001	1
Sanacorp	Iodoform	17086005	1
Caelo	Iodoform	17086004	3
Caelo	Iodoform	17086006	9
Caelo	Iodoform	17086002	2
Caelo	Iodoform	18091802	3
Caelo	Iodoform	18091805	8
Fagron	Iodoform	18091803	1
Caelo	Iodoform	18091806	5
Caelo	Iodoform	46(18091805)	1
Caelo	Iodoform	18091801	1
Caelo	Iodoform	18091804	3
Caelo	Iodoform	18249502	1
Caelo	Iodoform	18091905	3
Caelo	Iodoform	47(18091905)	1
Caelo	Iodoform	48(18091905)	1
Caelo	Iodoform	49(18091911)	1

- 92 645 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 736 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Iodoform* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	110	0	110 878
Typ C	0	262	2	92 645

Die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,2424 % (> 98,1061 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21278	24710	6,78	100,37
21297	24710	8,29	102,89
23192	23192	0,00	96,71
23407	24710	6,42	98,94
24710	24710	0,00	98,19

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ipratropiumbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20911-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ipratropiumbromid; Ipratropii bromidum; Ipratropium bromatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ipratropiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ipratropiumbromid	`12C15-N01`	`20911`	40	`1403675`
Fagron	Ipratropiumbromid	`12K01-N08`	`21272`	40	`20121025`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 169 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	15C04-B02-321674	22747	40
Fagron	Ipratropiumbromid	16K07-B05-335330	23597	40
Fagron	Ipratropiumbromid	18B19-B05-346997	23992	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	14B05-B16-294566	1

- 92 908 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ipratropiumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	108 169
Typ B	0	119	1	110 868
Typ C	0	1	0	92 908

Die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8877 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20911	20911	0,00	59,50
21272	20911	1,88	59,32

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Isosorbiddinitrat 40%**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20213-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isosorbiddinitrat 40%; Isorbidi dinitras 40%; Isosobidum dinatricum 40%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Isosorbiddinitrat 40%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Isosorbiddinitra…	12F08-N04	20891	40	20120801
Fagron	Isosorbiddinitra…	13D15-N02	21347	39	20130410
Fagron	Isosorbiddinitra…	15I10-B01-328577	23200	40	1709092
Fagron	Isosorbiddinitra…	15I10-B01-328577	23598	30	20150922
Fagron	Isosorbiddinitra…	17C29-B01-339447	24057	40	20170517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 189 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 060 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Isosorbiddinitrat 40%*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	`15I10-B01-315217`	`22762`	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 385 Spektren von 174 *Apo-Ident*-Kunden aus 143 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 135 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1309210009	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11I17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9101205	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10029-N10	1
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	P11008	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10D29-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11l17-N05	1
Fiebig 23.05.13 ek: 10,...	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2413Q03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13d15-n02	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3413U03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-0003	1
Phönix	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-No5	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9E05-N05	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%		1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	391311-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14N02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13I26-N18	10
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2114M3516	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13/26-N18	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	X12010	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3211U-03516	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10C19-N01	1
VDl 28.10.14 10,32 euro	Isosorbiddinitrat 40%		1
ebe a	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12f08-n04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03294282	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12k14-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	101652	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-29481	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282Eber	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03294281	1
AHD 09.03.2015	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282	3
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	13
Allianz Healthcare 17.0...	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	testxx	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14-D09-B03-300234	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	4314U-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	13
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D-09-B03-300234	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	8564340	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03300235	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B3-308419	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1216M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	7013190003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14d09-b03-313566	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	4
Wepa	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03308419	1
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%		2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-318522	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10B01-315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-305633	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3115M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-318522	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	160629I	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	7
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510b1320782	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	149168	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N040234/1300	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320081	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-325475	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-310081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320782	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-325474	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	517I-03516	1
L12	Isosorbiddinitrat 40%	149168	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	149168	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-325475	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	25021711	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10b01-328132	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-328132	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	151-b01-328132	2
Ebert-Jacobi	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-331287	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328132	2
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-328132	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01328577	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331287	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-331287	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331286	2
L12	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-331286	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-335071	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-331286	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01325474	1
Frago/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01	4
Frago/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	1
Fagro/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	193469	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335071	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01335070	1
Ichthyol-Gesellschaft	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-328132	2
Fargon/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339448	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-339448	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-b01-339448	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-346333	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	5
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-347885	4
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	701319-0003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	7
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
GEHE	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C-B01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-801-347885	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347248	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01339447	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01347589	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	10
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01348859	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-348859	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	10
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348860	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-350469	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01350469	1
	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-348859	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-353161	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-352558	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358241	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01359579	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01358242	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01	1

- 92 524 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 686 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isosorbiddinitrat 40%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	189	0	108 060
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	382	3	92 524

Die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,8254 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,2208 % (> 98,4416 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20891	23200	8,39	24,69
21347	23200	5,38	25,38

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23200	23200	0,00	25,98
23598	23200	4,95	25,92
24057	23200	8,51	26,72

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Isoxsuprinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22640-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isoxsuprinhydrochlorid; Isoxsuprini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Isoxsuprinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Isoxsuprinhydroc…	161770	22640	40	20160818*
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc…	1503008-01	22659	40	20150430
Caelo	Isoxsuprinhydroc…	16177001	22735	40	20160818
Caelo	Isoxsuprinhydroc…	181078	24252	40	20180719*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	190117	24547	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Isoxsuprinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoxsuprinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22640	22640	0,00	45,38
22659	22640	2,27	45,87
22735	22640	2,23	46,18
24252	24252	0,00	47,03

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20021-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumcitrat; Kalii citras; Kalii citricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Kaliumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	20655	40	20111201
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452	60	20130926
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	21775	60	20150414

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936	60	20151013*
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476	60	20160602*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017	22921	40	20161207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 107 929 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040	22521	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041	22676	40
Caelo	Kaliumcitrat	170929	23290	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024	23428	40
Caelo	Kaliumcitrat	180385	24046	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1803003	24084	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1807034	24160	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1902027	24485	40
Caelo	Kaliumcitrat	191804	24736	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1907016	24785	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 588 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 258 Spektren von 123 *Apo-Ident*-Kunden aus 106 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 102 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	1234	4
Caelo	Kaliumcitrat	11320201	1
Caelo	Kaliumcitrat	3456	1
Caelo	Kaliumcitrat	5555	1
Caelo	Kaliumcitrat		8
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	3
Caelo	Kaliumcitrat	1112008-01	1
lohmann	Kaliumcitrat	1051470	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135302	6
Caelo	Kaliumcitrat	11102201	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135303	2
Sanacorp/ euRho	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Sanacorb	Kaliumcitrat	12135311	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135309	2
Caelo	Kaliumcitrat	9259107	1
Caelo	Kaliumcitrat	1215309	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299201	5
Hiperscan	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	12135311	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299203	4
Caelo	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Fagron	Kaliumcitrat	1234567	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730128	1
Caelo	Kaliumcitrat	13080602	8
Phönix	Kaliumcitrat	1211006-01	2
Caelo	Kaliumcitrat	12299202	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259120	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	22101303	1
HiperScan	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	13080603	1
ghfgh	Kaliumcitrat	3654645	1
Fagron	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	13135904	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1311036-01	9
Caelo	Kaliumcitrat	411025-1-P	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1306032-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730367	1
Labor	Kaliumcitrat	1234	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317603	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317604	2
Caelo	Kaliumcitrat	28021402	1
Caelo	Kaliumcitrat	3112M01737	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	13135902	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135907	3
Caelo	Kaliumcitrat	13135908	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317602	2
Caelo	Kaliumcitrat	123Testmessung	1
Caelo	Kaliumcitrat	12334	1
Caelo	Kaliumcitrat	123Test	3
Caelo	Kaliumcitrat	13317613	2
EuRho/Phönix	Kaliumcitrat	1311036-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	2114M1737	1
Testsubstanz	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	17061402	1
Phoenix 08.07.2014	Kaliumcitrat	13317624	1
Gutenberg-Apotheke	Kaliumcitrat	13135907	1
Phoenix	Kaliumcitrat	1326PLV-1739	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1406025-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	123test	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138107	1
Caelo	Kaliumcitrat	5021509	1
Phoenix Goettin	Kaliumcitrat	13317613	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1410014-01	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138105	6
Caelo	Kaliumcitrat	14138119	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138118	2
Caelo	Kaliumcitrat	189645	1
Caelo	Kaliumcitrat	15123102	2
ACM	Kaliumcitrat	KNC0196J15	4
Caelo	Kaliumcitrat	15148701	7
Euro OTC	Kaliumcitrat	1504024-01	2
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	4
Caelo	Kaliumcitrat	15148706	9
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044-01	5
Caelo	Kaliumcitrat	15148702	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148707	4
Phoenix	Kaliumcitrat	15148708	1
Caelo	Kaliumcitrat	15158706	1
Fagron	Kaliumcitrat	123456	6
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040-01	12
Caelo	Kaliumcitrat	12345678	1
Caelo	Kaliumcitrat	123654879	1
Caelo	Kaliumcitrat	12648	1
Caelo	Kaliumcitrat	12456	1
Phönix	Kaliumcitrat	15123103	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435701	6
Caelo	Kaliumcitrat	151231	1
Caelo	Kaliumcitrat	154357025	1
Caelo	Kaliumcitrat	3012Q-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435710	5
Caelo	Kaliumcitrat	gfte	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1915A-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	1543702	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041-01	4
Euro OTC	Kaliumcitrat	160601-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604101	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604-01	1
Sanacorp	Kaliumcitrat	160604101	1
Caelo	Kaliumcitrat	154357	3
Caelo	Kaliumcitrat	16113003	1
L12	Kaliumcitrat	15435709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	232262310107	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435709	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113002	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113006	4
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017-01	4
Alliance	Kaliumcitrat	1611017-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435702	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113008	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113012	2
Euro OT/Phönix	Kaliumcitrat	3036325	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113007	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024-01	5
Nachprüfung	Kaliumcitrat	111112	1
Caelo	Kaliumcitrat	17092904	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	16113012	1
Caelo	Kaliumcitrat	18007603	1
Caelo	Kaliumcitrat	18038506	3
Caelo	Kaliumcitrat	18038502	1
Gatt-Koller	Kaliumcitrat	1800758	1
Nachprüfung	Kaliumcitrat	123456	1

- 92 651 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 733 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	400	0	110 588
Typ C	0	258	0	92 651

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 97,6744 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21452	22476	4,13	48,59
22921	22921	0,00	48,72
21775	22476	3,16	48,61
21936	21936	0,00	47,07
22476	22476	0,00	48,90
20655	22476	3,73	48,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumhydrogentartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20509-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogentartrat; Kalii bitartaricum; Kalii hydrogentartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Kaliumhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumhydrogenta…	11345805	20772	40	20120103
Caelo	Kaliumhydrogenta…	15354609	23193	40	20151030
Caelo	Kaliumhydrogenta…	170656	23285	40	20170511*
Caelo	Kaliumhydrogenta…	182051	24763	40	20180903*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kaliumhydrogentartrat*.
- 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	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20644	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20645	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065604	23414	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065603	23709	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 33 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127417	1
Gehe	Kaliumhydrogentartrat	11345808	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345807	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17061303	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030006	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	90573259	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133104	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	160514b	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133114	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133120	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	14115208	1
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	14115208	3
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081005	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081008	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	23062015A	1
phönix	Kaliumhydrogentartrat	15354604	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081010	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354601	1
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354604	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354613	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	1534609	1
Bären Apotheke	Kaliumhydrogentartrat	15354613	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354614	2

- 92 876 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	32	1	92 876

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	96,9697 % (> 87,8788 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20772	24763	5,94	55,34
23193	24763	2,71	56,36
23285	23285	0,00	56,89
24763	24763	0,00	56,81

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20782-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus; Tartarus natronatus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumnatriumtar…	12030207	20782	40	20120213
Caelo	Kaliumnatriumtar…	13216605	20998	40	1404530
Caelo	Kaliumnatriumtar…	14376001	21801	60	20150204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.

- 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	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	15375607	23207	40
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	172577	23824	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	15375601	12
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	17257701	3

- 92 894 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	15	0	92 894

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21801	20998	7,25	45,78
20782	20998	4,61	46,29
20998	20998	0,00	46,06

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumsorbat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20020-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumsorbat; Kalii sorbas; Kalii sorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Kaliumsorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444	60	20130813
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892	60	20150902*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013	22786	40	20160819*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumsorbat	163266	23059	40	20170105*
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	23585	30	20170711
Euro OTC	Kaliumsorbat	1907023	24764	40	20190802*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 979 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kaliumsorbat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Kaliumsorbat	1703034	23176	40
Caelo	Kaliumsorbat	171700	23638	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710015	23772	40
Caelo	Kaliumsorbat	173451	23830	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1805029	24126	40
Caelo	Kaliumsorbat	181650	24224	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1901020	24464	40
Caelo	Kaliumsorbat	191072	24539	40

- 110 668 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 693 Spektren von 380 *Apo-Ident*-Kunden aus 129 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 125 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	10199505	1
Caelo	Kaliumsorbat	10012210	1
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	1
Gehe	Kaliumsorbat	11261304	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	111033102	1
Caelo	Kaliumsorbat	11261304	2
Caelo	Kaliumsorbat	12345	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059908	2
	Kaliumsorbat	10012203	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059909	4
Caelo	Kaliumsorbat	1205999	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	11261303	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059905	2
Caelo	Kaliumsorbat	12211101	8
Caelo	Kaliumsorbat	3512M-01748	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	111033102	1
Caelo	Kaliumsorbat	20021112-2	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	312331021	2
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	912331023	2
s.Prüfprotokoll	Kaliumsorbat		1
Sanacorp	Kaliumsorbat	12211101	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211107	15
Caelo	Kaliumsorbat	12059914	2
Caelo	Kaliumsorbat	91623299	2
Noweda	Kaliumsorbat	12211101	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211102	4
Anzag	Kaliumsorbat	12211107	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065204	11
Spinnrad	Kaliumsorbat	912331023	4
Caelo	Kaliumsorbat	12211108	2
Caelo	Kaliumsorbat	912331023	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211121	4
Caelo	Kaliumsorbat	K-010213-1	1
Caesar/Lorenz	Kaliumsorbat	13065204	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065205	12
Caelo	Kaliumsorbat	1112331024	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-02	2
siehe WE-Prüfprotokoll	Kaliumsorbat	61/11	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065205	1
Phoenix	Kaliumsorbat	1397235	1
canea, gehe	Kaliumsorbat	13065215	1
Caelo	Kaliumsorbat	AKD10	1
AHD	Kaliumsorbat	13065216	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	13065216	11
Caelo	Kaliumsorbat	12211123	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	111103802	1
Caelo	Kaliumsorbat	9305601	2
Caelo	Kaliumsorbat	13065217	11
Caelo	Kaliumsorbat	12059902	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065216	1
Caelo	Kaliumsorbat	200613K1	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065211	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	13065217	1
Noweda	Kaliumsorbat	13065222	1
Caelo	Kaliumsorbat	11192305	3
Sonnenberg-Apotheke	Kaliumsorbat	13224604	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	16
Caelo	Kaliumsorbat	13065222	1
Fagron	Kaliumsorbat	13065217	1
Caesar & Loretz GmbH Hi…	Kaliumsorbat	13065217	2
Caelo	Kaliumsorbat	13277804	1
Ichthyol/Noweda	Kaliumsorbat	13224604	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1312024-01	3
Fagron	Kaliumsorbat	3912A-01748	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224611	11
Caelo	Kaliumsorbat	13224608	2
Caelo	Kaliumsorbat	13111409	1
Apomix/Noweda	Kaliumsorbat	13224611	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	13224611	1
Caelo	Kaliumsorbat	1312024-01	2
Caelo	Kaliumsorbat	13224612	17
Anzag 12.01.15	Kaliumsorbat	13224611	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	1114331022	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	13224612	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224610	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	3
spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380601	18
Fagron	Kaliumsorbat	1114331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380607	4
Fresenius	Kaliumsorbat	220214221	1
Fagron	Kaliumsorbat	4314U-01748	1
Caelo	Kaliumsorbat	14192605	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380606	8
Caelo	Kaliumsorbat	1438060	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380602	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	214331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380610	12
Caelo	Kaliumsorbat		1
Caesar&Loretz GmbH/Sana…	Kaliumsorbat	14380607	1
Spinnrad/Gehe	Kaliumsorbat	315331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380612	2
Caelo	Kaliumsorbat	15248204	17
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025-01	7
Caelo	Kaliumsorbat	15248205	11
Sanacorp	Kaliumsorbat	14380610	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380622	9
Caelo	Kaliumsorbat	14380621	9
Caelo	Kaliumsorbat	15248203	3
Caelo	Kaliumsorbat	14380627	8
Caelo	Kaliumsorbat	15382105	11
Spinnrad	Kaliumsorbat	315331021	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380620	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Kaliumsorbat	14380622	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	14380627	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380613	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380632	18
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbat	14380622	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	216331021	1
Bombastus	Kaliumsorbat	14380632	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	815331022	2
spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	111033102	1
Caelo	Kaliumsorbat	143806	1
Spinnrad - Noweda	Kaliumsorbat	315331021	1
Fagron	Kaliumsorbat	3115M-01748	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380633	14
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	214331021	1
phönix	Kaliumsorbat	14380632	1
spinnrad/gehe	Kaliumsorbat	216331021	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	2
Caesar & Loretz/Noweda	Kaliumsorbat	14380621	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380635	7
Euro OTC	Kaliumsorbat	14380622	1
Caelo	Kaliumsorbat	15382114	8
Caelo	Kaliumsorbat	16156505	1
Phoenix	Kaliumsorbat	14380627	1
Caelo	Kaliumsorbat	15382103	1
Gehe / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Phoenix	Kaliumsorbat	216331021	1
Alliance Healthcare	Kaliumsorbat	15382115	1
Caelo	Kaliumsorbat	15382115	7
Anzag	Kaliumsorbat	15382114	2
Noweda / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	16326607	15
Caelo	Kaliumsorbat	16326606	11
Caelo	Kaliumsorbat	14380618	1
Noweda	Kaliumsorbat	15382115	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	15382115	1
Spinnrad/Sannacorp	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	616331022	2
Caelo	Kaliumsorbat	16326602	2
cealo	Kaliumsorbat	16326607	1
Gehe	Kaliumsorbat	16326606	1
Kehr	Kaliumsorbat	16326607	1
spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	616331022	1
Phönix	Kaliumsorbat	16326607	1
Caelo	Kaliumsorbat	16326608	15
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013-01	4
Caelo	Kaliumsorbat	16326609	12
Caelo	Kaliumsorbat	15382106	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380631	1
phönix	Kaliumsorbat	16326608	1
GEHE	Kaliumsorbat	17170008	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	14
Caelo	Kaliumsorbat	17170007	14
Caelo	Kaliumsorbat	27101705	1
Jenne	Kaliumsorbat	17170007	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170007-20171106Ma1	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	17170007	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	3
Caelo	Kaliumsorbat	17170005	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170002	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Kaliumsorbat	16326606	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170006	7
Caelo	Kaliumsorbat	14140007	1
WE: über Eyach 5g/2,87E...	Kaliumsorbat	14380601	1
Caelo	Kaliumsorbat	1608013-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710012-01	1
Caelo	Kaliumsorbat	16326615	1
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbat	17170014	1
gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170014	15
Caelo	Kaliumsorbat	17170013	14
p&m cosmetics/gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Gehe	Kaliumsorbat	17170013	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170012	2
Cealo	Kaliumsorbat	1710013	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	17170006	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	17170013	1
spinnrad	Kaliumsorbat	2233102	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	2
Kehr/Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170017	9
Fagron	Kaliumsorbat	17170013	2
Phönix/Spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	90318101	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345103	13
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	1117331022	1
Allianz	Kaliumsorbat	17170006	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345105	1
Caelo	Kaliumsorbat	9061806	1
Phoenix	Kaliumsorbat	17170017	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	180529-01	1
	Kaliumsorbat	17170017	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345104	20
Spinrad/Phönix	Kaliumsorbat	218331021	1
Cealo/ Noweda	Kaliumsorbat	17345103	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345116	12
Caelo	Kaliumsorbat	7111805	1
Bombastus	Kaliumsorbat	1117331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	18165006	5
AHD	Kaliumsorbat	17345116	1
Caelo	Kaliumsorbat	317331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	18165010	8
Kehr	Kaliumsorbat	18165006	1
Caelo	Kaliumsorbat	1816510	1
spinnrad	Kaliumsorbat	1118331022	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165010	1

- 92 216 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 704 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumsorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	107 979
Typ B	0	320	0	110 668
Typ C	0	630	63	92 216

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	90,9091 % (> 90,4762 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24764	24764	0,00	51,95
23059	23059	0,00	63,50
23585	23059	8,23	59,74
21444	21892	9,83	54,35
21892	21892	0,00	52,96
22786	22786	0,00	52,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumtartrat-Hemihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20999-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumtartrat-Hemihydrat; Kalii tartaricum; Kalii tartras hemihydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumtartrat-He…	13331104	21440	60	20131002
Caelo	Kaliumtartrat-He…	15167701	21812	60	20150608
Caelo	Kaliumtartrat-He…	160289	22462	60	20160405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

- 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	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331101	20999	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	182203	24248	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	11225007	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	27061304	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	12322110	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13111415	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331113	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167703	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	24061705	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176002	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	19051804	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176004	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176007	1

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumtartrat-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	76	4	110 908
Typ C	0	12	0	92 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22462	22462	0,00	47,89
21812	22462	2,05	44,84
21440	22462	1,94	44,82

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ketaminhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20278-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ketaminhydrochlorid; Ketamini hydrochloridum; Ketaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ketaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ketaminhydrochlo…	13H19-N01	21044	40	8931
Fagron	Ketaminhydrochlo…	14I03-B02-303165	21779	60	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlo…	14I03-B02-311706	22533	40	20140926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ketaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	`15E07-B03-322164`	`23201`	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	`16E18-B03-339897`	`23941`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	182513P	1
GEHE 27.05.2014	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-309852	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-311706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-303165	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	292414P	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	5
phönix	Ketaminhydrochlorid	14103-B02-311706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-328264	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-332957	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-347995	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	173017P	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-3533344	1
Gatt-Koller	Ketaminhydrochlorid	1803056	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-334370	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-356831	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-358396	1

- 92 884 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketaminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	19	6	92 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	76,0000 % (> 64,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22533	21044	4,01	66,21
21044	21044	0,00	65,67
21779	21044	2,86	66,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ketoconazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20688-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ketoconazol; Ketoconazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ketoconazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ketoconazol	`12171007`	`20688`	30	`1401554`
Fagron	Ketoconazol	`12A16-N06`	`20699`	40	`20120123`
Caelo	Ketoconazol	`13179612`	`21514`	60	`20130613`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515	60	20130613
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-322982	23183	40	20160210
Caelo	Ketoconazol	153477	24028	40	20151113*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 979 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ketoconazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	23917	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 94 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 47 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Spektren**
Gehe	Ketoconazol	11070019	1
Caelo	Ketoconazol	11070001	1
Caelo	Ketoconazol	11070022	1
Caelo	Ketoconazol	12300406	1
Phönix	Ketoconazol	12171018	1
Caelo	Ketoconazol	53317046	2
Phönix	Ketoconazol	13179602	3
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Caelo	Ketoconazol	12300407	2
Caelo	Ketoconazol	13179601	1
Caelo	Ketoconazol	13179606	3
Caelo	Ketoconazol	13179612	2
Fagron	Ketoconazol	13J23-N04	1
Fagron	Ketoconazol	13H09-N07	1
ANZAG 23.07.14	Ketoconazol	13h09-n07	1
Caelo	Ketoconazol	13399404	8
Fagron	Ketoconazol	13179613	1
Caelo	Ketoconazol	13399408	6
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-293736	3
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-297637	2
Fagron	Ketoconazol	14K04-B06-309671	2
Caelo	Ketoconazol	13399412	1
Fagron	Ketoconazol	5015E-02866	1
Caelo	Ketoconazol	14350408	1
Caeolo /Gehe	Ketoconazol	14350408	1
Caelo	Ketoconazol	14350416	3
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-312063	1
Caelo	Ketoconazol	14350421	1
Caelo	Ketoconazol	14350422	3
Caelo	Ketoconazol	14350427	2
Caelo	Ketoconazol	14350429	3
Caelo	Ketoconazol	14350436	2
Caelo	Ketoconazol	14350419	1
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-316596	1
Caelo	Ketoconazol	14350420	2
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-327490	1
Caelo	Ketoconazol	14350437	5
Caelo	Ketoconazol	15347701	7
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-335467	1
Caelo	Ketoconazol	14350442	3
Caelo	Ketoconazol	14k04-b06-309671	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	1
Caelo	Ketoconazol	18007003	2
Caelo	Ketoconazol	14350434	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-344222	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-353376	1
Caelo	Ketoconazol	18007011	1
Caelo	Ketoconazol	18007020	1
Caelo	Ketoconazol	19096601	1

- 92 815 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 781 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketoconazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	107 979
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	94	0	92 815

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 93,6170 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20688	20688	0,00	74,21
20699	24028	5,63	76,13
21514	24028	8,23	75,93
21515	24028	8,88	75,89
23183	24028	8,58	72,68
24028	24028	0,00	76,19

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kolophonium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20627-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kolophonium; Colophonium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Kolophonium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kolophonium	12301410	21782	60	AR-15-FG-016314-01
Caelo	Kolophonium	15186804	21971	60	AR-16-FG-005931-01
Caelo	Kolophonium	161332	22588	40	20160510*
Caelo	Kolophonium	192081	24745	40	20190731*
Caelo	Kolophonium	191664	24753	40	20190701*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kolophonium*.

- 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	Kolophonium	173014	23794	40
Caelo	Kolophonium	173014	24052	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Kolophonium	15186807	3
Caelo	Kolophonium	15186807	5

- 92 901 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kolophonium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	0	80	110 908
Typ C	0	8	0	92 901

Die Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % ($> 99{,}9908$ %)	100,0000 % ($> 97{,}5000$ %)
Typ B	100,0000 % ($> 99{,}9892$ %)	0,0000 % ($\geq 0{,}0000$ %)
Typ C	100,0000 % ($> 99{,}8865$ %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21782	21782	0,00	74,21
24753	24753	0,00	36,65
21971	21971	0,00	33,28
24745	24745	0,00	54,71
22588	22588	0,00	47,74

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lactose-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20029-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lactose-Monohydrat; Lactosum monohydricum; Milchzucker; Saccharum lactis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Lactose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	20685	30	20120606
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21525	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21526	40	20140207

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21527	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21528	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21529	40	20140207
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935	60	20151013*
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460	60	20160321*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025	22701	40	20160628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 859 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lactose-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	22584	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019	23141	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	173360	23828	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002	23962	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008	24415	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1069 Spektren von 273 *Apo-Ident*-Kunden aus 375 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 372 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219208	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	11079002	2
Spangropharm	Lactose-Monohydrat	91444379	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11L22-N03	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021502	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120614	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219216	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	12G27-N02	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021518	5
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Caelo	Lactose-Monohydrat		1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120808	1
vdl	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	30101201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139901	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139908	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139914	6
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C26-N05	1
Anzag 29.11.12 ek:7,51	Lactose-Monohydrat	12139914	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1106022-02	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11C29-N06	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	121119	2
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40113HJK01	1
Anzag	Lactose-Monohydrat	12139915	5
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	70113HML01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2901312210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011301	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-02	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	11014714	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139915	3
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-02	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139920	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C005	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130115	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336801	7
A.H.D.	Lactose-Monohydrat	12336801	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C007-278131	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	110602202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139909	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Europharm/Otto	Lactose-Monohydrat	1106022-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336815	9
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-02	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003-280390	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275194/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	272680/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275225/0	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-01	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336816	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	6
Bombastus	Lactose-Monohydrat	274926	1
Noweda/ Caesar&Loretz	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Alliance Healthcare	Lactose-Monohydrat	10195101	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	s-100513-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336820	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1071302	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104902	7
Anzag / Noweda	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C09-N04	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336814	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	10195107	2
Cealo	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	130102801	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13081302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C005-278129	2
cesar&lorentz/Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130729	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6091301	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1301028-01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	110913HJK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	160913PJK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104908	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C002-280398	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130911	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-02	12
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130925	1
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1301028-02	3
Caesar /phönix	Lactose-Monohydrat	13104901	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	4313Q2210	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	31102013A	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3422310182	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104911	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131023	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283334	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1301028-02	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104910	2
schubert / Phoenix	Lactose-Monohydrat	1334PLV-1775	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3453311172	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131112	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104912	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299101	9

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lactose-Monohydrat	283992	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282648	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131127	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299102	12
Fragon	Lactose-Monohydrat	10706040	1
Peter Kölln	Lactose-Monohydrat	229719241-0640	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131218	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	24011405	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140113	3
Phönix	Lactose-Monohydrat	13299102	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001-280388	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8021401	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283332	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	20021411	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299107	5
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140206	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299102	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299108	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	7031402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299103	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12399107	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	282567/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282696/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	284321/0	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L1237A4172	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-01	10
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140310	2
Phoenix 19.03.2014	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12041401	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140220	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12/23-B02-287554	1
Bahnhofsapotheke	Lactose-Monohydrat	140401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025608	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025603	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	9051401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025604	6
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286697/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288015/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	285087/0	1
	Lactose-Monohydrat	14025604	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	140612	3
Gatt-Koller / Phoenix	Lactose-Monohydrat	5580/12120813	2
GEHE am 17.06.2014	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	14025601	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140-1003-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	26071401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1401003-01	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	1404PLV-1928	4
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	60814HSA01	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140630	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	18082014A	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025616	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	3091405	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291116	1
Euro OCT	Lactose-Monohydrat	1401003-01	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140304	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140302	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	14025604	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288927	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	289238	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291115	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1402504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025620	11
Bombastus	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	10726158	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23101404	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	5123	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-287414	1
AHD	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291114	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140305	6
Phönix	Lactose-Monohydrat	14025616	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7111402	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	14025616	2
otz pharma	Lactose-Monohydrat	130102802	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13J23-B03-291114	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3121406	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140308	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025619	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140309	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07-296182	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-02	5
Bombastus	Lactose-Monohydrat	291464	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3031501	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14140312	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333503	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333502	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140312	13
Caelo	Lactose-Monohydrat	30031503	1
Nachprüfung	Lactose-Monohydrat	3712Q-02210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	200415HJK02	1
Euroo/Phoenix	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333501	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333511	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333510	1
Caesar u. Loretz	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23051501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333509	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	1501017-01	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303437	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	5061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333513	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433502	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B01-305666	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23061504	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	10751120	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8071501	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1013Q-02210	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333509	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333518	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40815HMS01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140100302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333521	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	143335114	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333525	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-01	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333520	8
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294184/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294897/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293918/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295011/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333514	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433521	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236204	9
Anzag/Fragon	Lactose-Monohydrat	1005SLP	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236201	21
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333528	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433518	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15011701	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236208	11
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-01	7
Caeo/Noweda	Lactose-Monohydrat	1523204	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236214	8
Rondell Apotheke	Lactose-Monohydrat	1509030-01	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1090216	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236203	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1526201	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1501017-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236209	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15010	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303439	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02-302033	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236213	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236217	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	15H14-B03-314451	3
Phoenix	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236215	3
Caesar & Loretz/Noweda	Lactose-Monohydrat	15236204	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	3215A-02210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236202	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-03	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236221	6
pharmachem	Lactose-Monohydrat	15236208	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1523614	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027703	6
Ebert u. Jacobi 18.0...	Lactose-Monohydrat	15236215	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027702	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	152362	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-02	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027707	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027706	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027704	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	150903002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150101701	1
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027701	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	123test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123Test	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15090-30-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-01	25
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	14140311	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027708	6
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Edelweiss	Lactose-Monohydrat	253292176-1124	1
Alte Apotheke	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306147	3
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3020165	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293289	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	300657	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	304755	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	303658	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	2932880	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293649	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295476	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295714	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293970	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293074	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292996	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292995	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286354	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286710	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292983	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294154	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293290	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231203	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231202	13
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292982	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306850	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306652	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306990	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306964	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231201	4
Chiesi	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306651/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336/0	1
siehe Protokoll	Lactose-Monohydrat	1606025-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231207	7
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307573/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123456	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231208	5
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307543	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306989	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307741	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5041702	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3077410	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231211	20
Sanacorp,05.04.17, 5,96EUR	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1623120803815470	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231206	5
L10	Lactose-Monohydrat	1606025-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16321202	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308118/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307702/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307976/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307444/0	1
phönix	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2051702	1
Bären Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231206	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231214	5
Cealo	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	160602501	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-02	3
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	10071701	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308438	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309351	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231212	5
Gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231213	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309413/0	1
	Lactose-Monohydrat	309508/0	1
	Lactose-Monohydrat	309351/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509	1
Finteler Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Celo/Kehr	Lactose-Monohydrat	16231213	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15081701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16091710	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-01	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	6101702	1
gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078307	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078302	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078306	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	27101702	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311362/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310912/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310082/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231215	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17000754	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17001212	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17001199	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	112192	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1623123	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17078302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078312	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-01	4
Noweda	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	162312135465	1
L30	Lactose-Monohydrat	1703019-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-020	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321001	15
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	UP250171017	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321004	7
EuRho	Lactose-Monohydrat	170301901	3
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17321004	1
Kehr	Lactose-Monohydrat	17321004	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-02	3
GEHE	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11041801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321002	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321005	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	9061803	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303-20180619Ma2	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336005	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	26061801	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002-01	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336002	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	21071801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336009	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336007	18
Caelo	Lactose-Monohydrat	30081801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336008	6
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L101854417A545	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17336007	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	180200201	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	21111813	1
L12	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3788916	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2011901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5011901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336014	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336013	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198001	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1733008	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198006	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198007	5
L30	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198002	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L101852618	1
Gatt-Koller	Lactose-Monohydrat	1702456	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198002	5
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198008	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198014	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008-01	1

- 91 840 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 464 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lactose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	390	0	107 859
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	1055	14	91 840

Die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,6904 % (> 98,4097 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22460	22460	0,00	49,00
20685	22460	3,47	48,74
21525	22460	5,77	46,04
21526	22460	6,79	45,70
21527	22460	5,46	45,81
21528	22460	5,27	45,97
21529	22460	3,79	47,15
21935	21935	0,00	49,18
22701	22701	0,00	49,11

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Äpfelsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22357-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Äpfelsäure; 2-Hydroxybernsteinsäure; Acidum-(L)-malicum; Aepfelsäure L; Apfelsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Äpfelsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22357	60	9346
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22612	40	20151106
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22730	40	20151106
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	23107	40	20161117
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	23222	40	20161117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 L-*Äpfelsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Äpfelsäure	17E23-B03-335458	23762	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Äpfelsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22357	22357	0,00	80,07
22612	22357	3,48	75,85
22730	22357	2,70	75,93
23107	22357	1,94	78,26
23222	22357	2,32	77,16

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Levocarnitin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20357-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Levocarnitin; L-Carnitin; Levocarnitivum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* 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 *Levocarnitin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Levocarnitin	1210029-01	20809	40	20121130
Fagron	Levocarnitin	12H10-N07	20818	40	20120830
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21790	60	AR-15-FG-016322-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21968	60	AR-16-FG-005969-01
Fagron	Levocarnitin	15L04-B05-319229	23194	40	AR-17-FG-012937-01
Fagron	Levocarnitin	16L06-B03-338285	23919	40	20161227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Levocarnitin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-02	21648	60
Fagron	Levocarnitin	16F20-B01-326616	23402	40
Fagron	Levocarnitin	17K23-B01-345633	24009	40

- 110 848 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 11 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Levocarnitin	1303027	1
Fagron	Levocarnitin	13G19-N12	2
Fagron	Levocarnitin	9041504	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1608038-01	2
Euro OTC	Levocarnitin	L1705006-01	1
Fagron	Levocarnitin	13111701	1
Euro OTC	Levocarnitin	1705006-01	1
Denk	Levocarnitin	A04217	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1801028-02	1

- 92 898 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levocarnitin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	140	0	110 848
Typ C	0	11	0	92 898

Die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20809	23194	16,36	47,09
20818	23194	21,17	49,78
21790	21790	0,00	64,55
23194	23194	0,00	50,82
23919	23194	9,57	48,82
21968	21968	0,00	66,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Levothyroxin-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21708-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Levothyroxin-Natrium; Levothyroxinum natrii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Levothyroxin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-298322	21708	30	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-306102	21820	60	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat…	18G27-B02-352032	24286	40	20180822
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-298322	21708SI	47	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-306102	21820SI	53	20140915

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 019 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 166 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191SI	24
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176SI	30
Fagron	Levothyroxin-Natrium	18G27-B02-352032	24286SI	32

- 110 822 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-324827	17
Euro OTC	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-345570	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levothyroxin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	215	15	108 019
Typ B	0	151	15	110 822
Typ C	0	17	1	92 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	93,4783 % (> 92,1739 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	90,9639 % (> 89,1566 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21708	21708	0,00	71,59
21820	21708	17,74	80,32
24286	21708	21,09	82,81

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Glutathion**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20366-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutathion; L-Glutathionum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Glutathion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-02	21788	60	AR-15-FG-008218-01
Euro OTC	L-Glutathion	1703008	23143	40	20170327*
Fagron	L-Glutathion	18C01-B08-347604	24059	40	20180416
Euro OTC	L-Glutathion	1808036	24314	40	20180919*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 L-*Glutathion*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Glutathion	1711009	23729	40
Euro OTC	L-Glutathion	1901052	24491	40
Euro OTC	L-Glutathion	1905011	24675	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 L-*Glutathion*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Glutathion	14H21-B02	1
Farmalabor	L-Glutathion	P1700811	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Glutathion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21788	21788	0,00	35,52
23143	23143	0,00	36,75
24059	23143	5,83	37,88
24314	24314	0,00	30,07

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lidocain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20942-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lidocain; Lidocainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Lidocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lidocain	`13H05-N05`	`20942`	40	`1401378`
Euro OTC	Lidocain	`1310023-01`	`21640`	60	`20131118`
Caelo	Lidocain	`13352411`	`21673`	60	`20131115`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Lidocain	1612021	22984	40	20170206*
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	23019	40	20160728
Caelo	Lidocain	180444	24031	40	20180419*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lidocain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lidocain	1603027	22526	40
Caelo	Lidocain	162895	22768	40
Caelo	Lidocain	171831	23632	40
Euro OTC	Lidocain	1801032	23960	40
Euro OTC	Lidocain	1902003	24475	40
Caelo	Lidocain	190545	24530	40
Euro OTC	Lidocain	1905004	24610	40
Euro OTC	Lidocain	1908005	24847	40

- 110 668 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 490 Spektren von 235 *Apo-Ident*-Kunden aus 185 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 180 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	11D28-N12	1
Fagron	Lidocain	12E30-N10	8
Fagron	Lidocain	12C08-N11	1
Fagron	Lidocain	11K17-N03	1
Fargon	Lidocain	12E30-N10	1
Caelo	Lidocain	5111201	1
Caelo	Lidocain	12163803	3
Caelo	Lidocain	12163804	2
Caelo	Lidocain	11K17-N03	1
Fagron	Lidocain	6J23-No2	1
Caelo	Lidocain	12163802	2
Anzag	Lidocain	12E30-N10	1
Fagron	Lidocain	12H16-N05	5
Fagron	Lidocain	12I21-N06	3
Caelo	Lidocain	9205919	1
Fagron	Lidocain	12h16-N05	1
Fagron	Lidocain	12H16-n05	1
Caelo	Lidocain	12163811	3
Fagron	Lidocain	12I21N06	1
Fagron	Lidocain	12K13-N01	1
Caelo	Lidocain	12163810	1
Fagron	Lidocain	12/21-N06	2
Sanacorp	Lidocain	12H16-N05	1
Fagron	Lidocain	13B27-N04	8
Caelo	Lidocain	12163813	4
Fagron	Lidocain	11C09-N07	2
Phönix	Lidocain	13B27-N04	1
Fagron	Lidocain	13H05-N05	8
Gehe	Lidocain	13B27-N04	1
Sanacorp	Lidocain	12I21-N06	1
Fagron	Lidocain	12h16n05	1
Caelo	Lidocain	12294412	10
Noweda	Lidocain	12H16-N05	1
Caelo	Lidocain	12294408	2
Fagron	Lidocain	214U-03584	1
Gehe am 22.01.2014	Lidocain	13H05-N05	2
Fagron	Lidocain	13H05-N050171/245	1
Fagron	Lidocain	1113M-03584	1
Caelo	Lidocain	12294405	2
Fargon/Phoenix	Lidocain	13H05-N05	3
Gutenberg-Apotheke	Lidocain	13J30-B02	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	12294412	1
Fagron	Lidocain		1
Caelo	Lidocain	122294405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	13352403	1
Gehe	Lidocain	12H16-N05	1
Caelo	Lidocain	13352406	1
Caelo	Lidocain	13352408	8
Caelo	Lidocain	13J30-B02-292221	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292221	5
Fagron	Lidocain	13J30-b02-287639	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Lidocain		1
Fagron	Lidocain	13J30-B02	6
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain		2
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287641	6
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292219	2
Caelo	Lidocain	13352411	6
Caelo	Lidocain	13352405	1
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Fagron	Lidocain	5122014A	1
GEHE 02.12.2014	Lidocain	13J30-B02-292220	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292220	2
Fagron	Lidocain	1014I-07006	1
Caelo	Lidocain	133524	1
Fagron	Lidocain	13j30B02292219	1
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295549	3
Caelo	Lidocain	13352413	3
Fagron	Lidocain	14E13-B05	2
Fagron	Lidocain	13E28-B40-289433	1
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295550	2
Gehe Kassel	Lidocain	14E13-B05-295550	1
Caelo	Lidocain	13352414	2
Caelo	Lidocain	14299301	2
Caelo	Lidocain	14299303	2
Gehe	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Caelo	Lidocain	14299305	2
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304282	4
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304283	2
Caelo	Lidocain	13352415	3
Caelo	Lidocain	15212001	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295552	3
Phönix Gotha	Lidocain	15A15-B01-304284	1
Caelo	Lidocain	15212003	3
Caelo	Lidocain	15212002	3
Fagron	Lidocain	15A15B01304284	1
Caelo	Lidocain	15A15-B01-304284	3
Fargron	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Fagron	Lidocain	15d23-b08-309882	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304284	6
Fagron	Lidocain	15D23-B08-312058	10
Fagron	Lidocain	15D23-B08-309882	1
Caelo	Lidocain	15332302	3
Euro OTC	Lidocain	1310023-02	3
Caelo	Lidocain	1512003	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-31058	1
Fagron	Lidocain	515M-07006	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07	1
Moehs BCN S.L. / Noweda	Lidocain	15332305	1
Rondell Apotheke	Lidocain	15332304	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08	1
Caelo	Lidocain	15332306	3
Fagron	Lidocain	15D23-B08312058	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	15D23B08311708	1
Caelo	Lidocain	8629595	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-316784	1
Phoenix	Lidocain	15332305	1
Fagron	Lidocain	15d23-b08-312058	2
Caelo	Lidocain	15332305	2
Caelo	Lidocain	15332309	2
Fagro/Gehe	Lidocain	15a15b01304284	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-315483	2
Caelo	Lidocain	16087703	1
Fagron	Lidocain	15h27-b05-318310	1
Caelo	Lidocain	15332310	3
Fagron	Lidocain	16A28-B06-320059	2
Caelo	Lidocain	16A28-B06-320059	1
LaVita	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	15D23-B08	1
Caelo	Lidocain	15332314	2
Caelo	Lidocain	16087702	1
Caelo	Lidocain	16087707	7
Alliance	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	16087704	8
AHD	Lidocain	15332314	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-318310	3
Fagron	Lidocain	15D23-B08309882	1
Caelo	Lidocain	15332303	1
Alte Apotheke	Lidocain	16A28B06-321297	1
Fagron	Lidocain	LDB/116049	1
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Lidocain	15332314	1
Caelo	Lidocain	16087710	2
Caelo	Lidocain	9205916	2
Caelo	Lidocain	16087709	1
Caelo	Lidocain	16087711	8
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323670	12
Caelo	Lidocain	16087712	6
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323669	5
Caelo	Lidocain	16289503	5
Fagron	Lidocain	1116E-07006	1
Fagron	Lidocain	16A28B06320059	1
Caelo	Lidocain	160877708	1
Caelo	Lidocain	16289502	8
Fagron	Lidocain	16F21-B06-325934	1
Euro OTC	Lidocain	1603027-01	2
Caelo	Lidocain	16087708	1
Faron/Alliance	Lidocain	16F21-B06-323670	2
Fagron	Lidocain	16F21B06325934	1
Caelo	Lidocain	16289504	2
Caelo	Lidocain	16289507	2
Allianz Healthcare	Lidocain	8565960	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06	2
GEHE	Lidocain	16289503	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	2
Caelo	Lidocain	16F21-B06-323670	1
Caelo	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	15H-B07-318310	1
Fagron	Lidocain	5742	1
Ebert-Jacobi	Lidocain	16289504	1
Sanacorp	Lidocain	1603027-02	1
Caelo	Lidocain	16F21-B06-328421	2
Kehr	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Caelo	Lidocain	16289508	13
GEHE	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Fagron	Lidocain	16F21B06332251	1
Caelo	Lidocain	16F21-806-333787	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	1
Fagron	Lidocain	16F21	2
Kehr	Lidocain	16F21-B06-332251	1
Caelo	Lidocain	1629508	1
Caelo	Lidocain	17183102	2
Caelo	Lidocain	17183108	6
Caesar&Loretz GmbH	Lidocain	16289502	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-333787	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-333788	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	3
Fagron	Lidocain	16f21-b06-335659	1
Caelo	Lidocain	17183105	1
Caelo	Lidocain	1718308	1
Kehr	Lidocain	17G03-B08-338284	1
Caelo	Lidocain	17183109	3
Fagron	Lidocain	17G03-B08	3
Caelo	Lidocain	17183103	2
Caelo	Lidocain	17348502	3
Fagron	Lidocain	17G03-B08-338286	1
Fagron	Lidocain	71-18	1
Caelo	Lidocain	17G03-B08	1
Euro OTC	Lidocain	161202102	2
Caelo	Lidocain	18041812	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-341308	2
Caelo	Lidocain	17348503	5
Fagron	Lidocain	17G03-B08-343251	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-343250	1
Caelo	Lidocain	17G03B08341308	1
Caelo	Lidocain	1783109	1
Euro OTC	Lidocain	1612021-01	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-345215	3
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347475	6
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347474	2
Fagron	Lidocain	17K23-B04	5
Euro OTC	Lidocain	17348503	1
Cealo	Lidocain	17348503	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-341306	1
Fagron	Lidocain	17K23B04347473	1
Sanacorp	Lidocain	17183109	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347473	3
Caelo	Lidocain	18044404	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350189	3
Caelo	Lidocain	1804404	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350541	2
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350543	3
Caelo	Lidocain	18044402	1
Caelo	Lidocain	1612021-04	1
Caelo	Lidocain	17183106	1
Fagron	Lidocain	17K23B04353428	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-350543	1
Euro OTC	Lidocain	1612021-04	1
Pharmachem	Lidocain	17K23-B04-350541	1
Fagron	Lidocain	17G23-B04-350541	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353428	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-347475	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	17K23-B04-353247	1
Caelo	Lidocain	1804410	1
Gatt-Koller	Lidocain	1900471	1
Fagron	Lidocain	LDB/117093	1
Caelo	Lidocain	18044413	3
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Lidocain	18044410	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353247	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044414	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02356573	1

- 92 419 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 646 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	320	0	110 668
Typ C	0	488	2	92 419

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,5918 % (> 98,9796 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20942	20942	0,00	32,03
21640	22984	6,54	31,68
21673	24031	4,07	32,07
22984	22984	0,00	30,83
23019	22984	3,04	30,28
24031	24031	0,00	31,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lidocainhydrochlorid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20093-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lidocainhydrochlorid-Monohydrat; Lidocaini hydrochloridum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* 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 *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lidocainhydrochl…	12135511	20882	40	AR-15-FG-008867-01
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	1403025-02	21613	60	20140516
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	1411010	21770	60	20150126*
Caelo	Lidocainhydrochl…	172923	23807	40	20171122*
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	1907012	24776	40	20190801*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024	22702	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	162222	22771	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	152995	22772	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015	22980	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	172048	23687	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031	24326	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1204 Spektren von 423 *Apo-Ident*-Kunden aus 251 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 244 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302906	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1103034-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320707	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11L09-N09	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-02	7
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12C05-N02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	8F26-N07	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11091203	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LID-20-11-001	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320704	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	25091202	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-01	24
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176101	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	120203501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135503	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202034-01	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12c05-N02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135504	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	5211E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176102	8
Finze	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-01	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-01	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20131010-4	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-01	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320717	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176103	8
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12E14-N04	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12H09-N08	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1190313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302902	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302905	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2051301	1
A.H.D.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135509	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176109	2
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176103	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320719	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2213U01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135508	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	35
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-1	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135511	2
Fiebig 04.7.13 EK 4,54	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135511	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	26071303	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13F07-N06	7
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2810029-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12C05-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035/02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118803	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118802	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118803	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	AKD14	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	11
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	120203502	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4111302	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1010024-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2805016-01	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118808	4
Caerlo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-01	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	9B3M1L2Fo118	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1004040-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	23011403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13F07N06	1
PHOENIX am 12.02.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118812	3
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Hedinger/Ebert	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Konduskar/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118811	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	26041401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1912M-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343001	2
Moehs Catalana, S.L./Ph…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13L18-B11-286901	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343002	3
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343002	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	18
Europ Ots Pharma	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140302501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343004	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343003	5
01.07.14	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343004	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	9E08-N03	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140302501	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14B12-B03-292214	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343008	5
PHOENIX 17.06.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	24071401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343007	12
Caolo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343008	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	5113E-01775	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14E13-B06-294975	5
sana	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	13
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16101407	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343012	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343011	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14e13-b06-294975	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14B12-B03-292214	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343014	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12021503	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	32
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343017	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J07-B04-299433	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140302502	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343015	2
Mahendra Chem./ Phönix …	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1814U-01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140415A	1
Alliance health	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14B12-B03-292214	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4612Q-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18041501	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J07-B04-299434	2
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1401010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101001	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	280501	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14110101-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14e13-b06-294973	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14254001	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01Mg25g	1
Mahendra Chem.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02	24
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343019	4
Phönix Gotha	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J07-B04-299434	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101002	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14110101	1
Caesar u Loretz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343017	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343016	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215302	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	29081503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215301	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303133	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-2	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13218-B11	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215304	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303131	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	60
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1521304	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303133	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101002	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02Mg50g	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150502301	2
ACM	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	KNC1247J15	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	3
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215201	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215308	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215301	1
Euro	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215201	3
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215303	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303131	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215310	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	6
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14j20-b05-303133	1
Rondell Apotheke	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215308	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215303	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215311	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215309	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215311	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299503	9
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215309	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1515I-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	168020-0003	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1517-B01-315828	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	18
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215304	1
Fagon	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-03	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16083001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215312	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299506	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-03	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2308160l	1
Euro/Alliance Healthcare	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150523-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15I17-B01-315828	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	47
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602401	3
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150502302	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160719LC	1
Ensbona/ Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Mahendra Chem./Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023	1
phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-03	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	6
Swati / Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Swati/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116007	1
ALH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15I17-B01-316805	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299509	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	16
Alte Apotheke	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	2
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606021-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299514	6
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299513	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299513	8
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	2
Swati	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
L12	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299516	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222202	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
siehe Protokoll	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	152951602714117	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16006024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222203	7
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1066024-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	40
Symbiotica	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299516	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-319230	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15117-B01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4051703	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602402	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16J24-B15-329421	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024	1
Frago/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	6108-05-0	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602401	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215312	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	3071711	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	170612182	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1600024-02	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	23
phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222208	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222214	13
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1230817/160602402	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-03	10
L12	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17A16-B07-333010	4
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	812-16001	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1140917/160602403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-03	2
Klenk	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	2
ACM	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	KNC0625J17	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222214	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11H18-N01	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	4
Caesar & Loretz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222214	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	20
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4111703	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16112015-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	171106LHC/1606024-03	1
Apo-Ident, Phönix, 7.11…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204803	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	6121706	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12020351612015-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116037	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	38
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17A16-B07-331959	2
ALH/EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602403	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	218I-01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015	4
Euro/ Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-03	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180220L/1612015-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	2
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	ldh/116023	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292304	13
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201502	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
EuRho/Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204810	1
L10	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201502	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1618015-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	26051802	1
Gehe/Euro	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17G10-B08-342287	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292302	4
Caesar & Lorenz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222208	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201504	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	13
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17G10-B08-346659	2
Noweda/EuRo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292310	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/117022	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1812015-04	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	168020-0001	1
L10	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-05	1
Allianz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116023	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-348590	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292307	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612012015-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	26
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1792313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292313	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-352117	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16112015-04	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	3
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292311	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	28111812	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/118024	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix/apo ident	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	2
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1729313	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180803101	2
Gatt-Koller	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1801084	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2021903	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292311	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116023	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179911	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13(1808031-01)	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180831-01	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179910	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-355046	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179911	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031	1
kögl	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1803832	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17G10-B08-346659	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179910	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292316	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1

- 91 705 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 583 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid--Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	1199	5	91 705

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,5847 % (> 99,3355 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20882	20882	0,00	38,61
21613	23807	4,36	36,85
21770	21770	0,00	37,88
23807	23807	0,00	36,21
24776	24776	0,00	37,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Isoleucin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21045-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin; L-Isoleucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Isoleucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-286930	21045	40	1403154
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01	21332	40	20130621
Euro OTC	L-Isoleucin	1604057	22566	40	20160601*
Euro OTC	L-Isoleucin	1704022	23386	40	20170612*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Isoleucin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21535	60
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21581	60
Euro OTC	L-Isoleucin	1611007	22869	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1708027	23702	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1711034	23869	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1803019	24080	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1805013	24115	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1901010	24515	40

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Isoleucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Isoleucin	13A22-N03	1
Fagron	L-Isoleucin	12080167	1
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-286930	1
Fagron	L-Isoleucin	14D08-B02-296089	2
Fagro WE:19.05.16 EK:64...	L-Isoleucin	15A14-B09-314881	1
Fagron	L-Isoleucin	16H24-B03-331739	1
Euro OTC	L-Isoleucin	1704022-01	1
Fagron	L-Isoleucin	17H14-B04-339008	2
Euro OTC	L-Isoleucin	1708027-01	1
Synop WE:18.12.17 E.K:...	L-Isoleucin	17H14-B04-339009	1
Sanacorp	L-Isoleucin	17H14-B04-339008	1

- 92 896 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 819 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Isoleucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Isoleucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	357	3	110 628
Typ C	0	13	0	92 896

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Isoleucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1667 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21045	21045	0,00	37,89
21332	22566	3,83	36,50
22566	22566	0,00	32,63
23386	23386	0,00	33,35

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lithiumorotat-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21055-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricim

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* 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 *Lithiumorotat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	`13J04-N01`	21055	40	`1405616`
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	`13I09-B04-290311`	21688	60	`20130927`
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	`15F25-B01-315219`	22502	40	`20150716`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lithiumorotat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	`16D15-B08-321402`	`23269`	40
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	`18A19-B12-347442`	`24111`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Lithiumorotat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pfannenschmidt	Lithiumorotat-Monohydrat	ORLO0212	1
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13J04-N01	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lithiumorotat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22502	21055	5,00	71,77
21055	21055	0,00	70,02
21688	21055	1,73	70,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Leucin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20970-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin; Leucin; Leucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Leucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Leucin	13J09-N03	20970	40	1402431
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612	60	20130320
Euro OTC	L-Leucin	1601032	22380	40	20160308*
Fagron	L-Leucin	15D09-B06-322249	23199	40	20151030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 L-*Leucin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Leucin	1708010	23607	40
Euro OTC	L-Leucin	1901008	24473	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	L-Leucin	8160410903	1
Euro OTC	L-Leucin	1708010-01	2
Euro OTC	L-Leucin	1312032-01	1

- 92 905 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Leucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	4	0	92 905

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8867 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20970	20970	0,00	62,87
21612	20970	4,50	66,45
22380	22380	0,00	64,99
23199	22380	7,81	69,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Phenylalanin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21661-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin; Phenylalanin; Phenylalaninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Phenylalanin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Phenylalanin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	L-Phenylalanin	`14088304`	`21661`	60	`1501656`
Euro OTC	L-Phenylalanin	`1212014-03`	`21681`	60	`20130111`
Euro OTC	L-Phenylalanin	`1704003`	`23173`	40	`20170425`*
Fagron	L-Phenylalanin	`17B13-B03-343288`	`23936`	40	`20170309`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 L-*Phenylalanin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Phenylalanin	1409013-02	23024	40
Euro OTC	L-Phenylalanin	1808022	24198	40
Euro OTC	L-Phenylalanin	1907032	24846	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 L-*Phenylalanin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Phenylalanin	1409013-02	12
Euro OTC	L-Phenylalanin	1704003-02	1

- 92 896 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Phenylalanin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Phenylalanin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	116	4	110 868
Typ C	0	12	1	92 896

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Phenylalanin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,6667 % (> 94,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21661	21661	0,00	53,66
21681	23173	11,61	65,46
23936	21661	3,40	55,26
23173	23173	0,00	70,86

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Prolin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21034-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin; Prolin; Prolinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	22270	60	1704059
Euro OTC	L-Prolin	1606010	22677	40	20160714*
Fagron	L-Prolin	16J14-B01-327195	23109	40	20161116
Euro OTC	L-Prolin	1705021	23546	40	20170720*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21034	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21075	60
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-01	21103	40
Euro OTC	L-Prolin	1606010-01	23013	40
Euro OTC	L-Prolin	1606010-01	23100	40
Euro OTC	L-Prolin	1801047	23961	40
Euro OTC	L-Prolin	1812009	24419	40
Euro OTC	L-Prolin	1909002	24844	40

- 110 648 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-03	1

- 92 908 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Prolin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	282	58	110 648
Typ C	0	1	0	92 908

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	82,9412 % (> 82,0588 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8877 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22270	22270	0,00	26,86
23109	22270	2,99	27,70
22677	22677	0,00	35,95
23546	23546	0,00	31,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Threonin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20734-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin; Threonin; Threoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Threonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Threonin	12H02-N03	20734	40	1402580
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	21033	40	1403152
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	22319	60	20121108
Euro OTC	L-Threonin	1601031	22378	40	20160225*
Euro OTC	L-Threonin	1909003	24850	40	20190913*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 L-*Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Threonin	1606019	22679	40
Euro OTC	L-Threonin	1609014	22792	40
Euro OTC	L-Threonin	1703035	23158	40
Euro OTC	L-Threonin	1711010	23738	40
Euro OTC	L-Threonin	1811030	24417	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	L-Threonin	2114720407	1
Euro OTC	L-Threonin	1606019-02	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Threonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20734	20734	0,00	55,15
21033	21033	0,00	55,98
22319	22378	7,24	54,53
22378	22378	0,00	55,99
24850	24850	0,00	54,34

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Tryptophan**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20336-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Tryptophan; Tryptophan; Tryptophanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Tryptophan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 L-*Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Tryptophan	14B05-B32-293485	21784	60	AR-15-FG-009473-01
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	21866	60	20150630*
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	21871	60	20150630*
Euro OTC	L-Tryptophan	1712006	23876	40	20180105*
Fagron	L-Tryptophan	17G19-B01-343931	23998	40	20170919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Tryptophan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 L-*Tryptophan*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Tryptophan	16E11-B03-322919	23195	40
Euro OTC	L-Tryptophan	1806006	24144	40
Euro OTC	L-Tryptophan	1812002	24426	40
Euro OTC	L-Tryptophan	1906018	24795	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 13 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Tryptophan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
euroct/gehe	L-Tryptophan	1212010-01	5
Euro OTC	L-Tryptophan	1307004-01	2
Caelo	L-Tryptophan	131046	1
Euro OTC	L-Tryptophan	150600302	1
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003-03	2
Euro OTC	L-Tryptophan	1712006-01	1
Euro OTC	L-Tryptophan	180600601	1

- 92 896 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 822 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Tryptophan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Tryptophan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	13	0	92 896

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Tryptophan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21784	21784	0,00	24,42
21866	21866	0,00	26,24
21871	21871	0,00	25,56
23876	23876	0,00	26,79
23998	21866	2,09	26,71

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lysinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20385-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lysinhydrochlorid; L-Lysin HCl; L-Lysinhydrochlorid; Lysini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lysinhydrochlorid	`15B09-B06-304170`	21963	60	`20150220`
Fagron	Lysinhydrochlorid	`14H20-B03-301894`	21983	60	`AR-16-FG-005856-01`
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	`1611021`	22865	40	`20161202`*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	`1708009`	23698	40	`20170922`*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	`1805030`	24123	40	`20180611`*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lysinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Lysinhydrochlorid	12B14-N08	20735	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1603011	22527	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1902008	24622	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1907038	24809	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009-01	2
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030-01	1

- 92 905 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lysinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	120	40	110 828
Typ C	0	3	1	92 905

Die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	75,0000 % (> 73,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8867 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21963	23698	3,77	70,16
21983	21983	0,00	73,29
22865	22865	0,00	70,84
23698	23698	0,00	71,34
24123	24123	0,00	65,13

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Macrogol 1500**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20112-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500; Polyaethylenglycolum 1500

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* 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 *Macrogol 1500* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 1500	12324607	20977	40	1403323
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948	60	20150810*
Euro OTC	Macrogol 1500	1604005	22544	40	20160512*
Caelo	Macrogol 1500	17120001	23241	40	20170519
Caelo	Macrogol 1500	171200	23291	40	20170519*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Macrogol 1500*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Macrogol 1500	1705004	23423	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1705036	23440	40
Caelo	Macrogol 1500	172221	23625	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1711032	23898	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1806015	24147	40
Caelo	Macrogol 1500	182290	24350	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 51 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Macrogol 1500	1103017-02	4
Euro OTC	Macrogol 1500	1206005-01	5
Caelo	Macrogol 1500	12109409	1
Caelo	Macrogol 1500	10105901	1
Caelo	Macrogol 1500	11071309	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1304023-01	7
Caelo	Macrogol 1500	13140901	1
Caelo	Macrogol 1500	13140902	2
Caelo	Macrogol 1500	13140906	1
ACM / Herba	Macrogol 1500	KN-0826/10	1
Gehe	Macrogol 1500	14072409	1
Phönix	Macrogol 1500	14072402	1
Caelo	Macrogol 1500	14072412	1
Caelo	Macrogol 1500	14072409	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1406004-01	2
Euro OTC	Macrogol 1500	1503026-01	4
Caelo	Macrogol 1500	15120007	1
Caelo	Macrogol 1500	15413101	1
Caelo	Macrogol 1500	15413105	5
Caelo	Macrogol 1500	16138407	1
Caelo	Macrogol 1500	15413111	1
Krieger	Macrogol 1500	1712002	1
Caelo	Macrogol 1500	17120002	2
Caelo	Macrogol 1500	17120001	1
Caelo	Macrogol 1500	18129503	1
Caelo	Macrogol 1500	18129506	1
Caelo	Macrogol 1500	18045703	1
Caelo	Macrogol 1500	18129505	1

- 92 858 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 802 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 1500* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	220	20	110 748
Typ C	0	49	2	92 858

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	91,6667 % (> 90,4167 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	96,0784 % (> 90,1961 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21948	21948	0,00	42,04
22544	22544	0,00	48,36
20977	20977	0,00	32,91
23241	23291	6,02	32,42
23291	23291	0,00	32,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Macrogol 4000**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20690-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000; Polyaethylenglycolum 4000

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von Macrogol 6000: Macrogol 4000 kann nicht sicher gegen Macrogol 6000 abgegrenzt werden, dieses ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Macrogol 4000* sind folgende Proben eingegangen:

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 4000	12074116	20690	40	1401164
Caelo	Macrogol 4000	12318019	20975	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	21065	40	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	21357	40	20131107
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841	60	0000010550
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886	60	AR-16-FG-004020-01
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903	60	20150914*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605012	22567	40	20160606*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605025	22570	40	20160603*
Fagron	Macrogol 4000	16F10-B04-325645	23021	40	20160822
Euro OTC	Macrogol 4000	1702003	23174	40	20170301*
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016	23902	40	20171214*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 107 709 Spektren aus insgesamt 1890 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 800 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	11172433	20692	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Macrogol 4000	1609018	22791	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1701007	22983	40
Caelo	Macrogol 4000	170686	23280	40
Caelo	Macrogol 4000	171190	23282	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1705019	23433	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026	23537	40
Caelo	Macrogol 4000	172081	23657	40
Caelo	Macrogol 4000	173039	23825	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1804001	24089	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1803029	24094	40
Caelo	Macrogol 4000	181974	24227	40
Caelo	Macrogol 4000	182154	24229	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1810003	24339	40
Caelo	Macrogol 4000	182448	24352	40
Caelo	Macrogol 4000	183153	24360	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1902009	24463	40
Caelo	Macrogol 4000	190093	24564	40
Caelo	Macrogol 4000	191756	24743	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1907002	24798	40

- 110 188 Spektren aus insgesamt 2241 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 648 Spektren von 192 *Apo-Ident*-Kunden aus 294 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 288 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	12074109	3
Caelo	Macrogol 4000	1172404	1
Caelo	Macrogol 4000	12074116	3
EuRho	Macrogol 4000	1206009-01	1
Caelo	Macrogol 4000	11172303	1
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	1
Caelo	Macrogol 4000	12149108	1
Fagron	Macrogol 4000	12F13-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12I20-n03	1
Caelo	Macrogol 4000	12149113	2
Noweda	Macrogol 4000	12361502	2
Caelo	Macrogol 4000	12074102	1
Caelo	Macrogol 4000	1010023-02	1
Caelo	Macrogol 4000	12361506	3
Caelo	Macrogol 4000	12361502	3
Fagron	Macrogol 4000	12L10-N06	2
Fagron	Macrogol 4000	13B20-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Macrogol 4000	1202040-02	2
Caelo	Macrogol 4000	12361513	3
Noweda	Macrogol 4000	12361512	1
Caelo	Macrogol 4000	12318011	1
Caelo	Macrogol 4000	12361512	2
Phoenix	Macrogol 4000	12258901	1
Phönix	Macrogol 4000	1202040-02	1
Fagron	Macrogol 4000	13A10-N01	1
Caelo	Macrogol 4000	13136001	3
Caelo	Macrogol 4000	12318019	1
Noweda	Macrogol 4000	13136003	1
Caelo	Macrogol 4000	3940608	1
Fagron	Macrogol 4000	26082013A	1
Caelo	Macrogol 4000	IntCh217002	1
Alliance Healthcare	Macrogol 4000	12361512	2
Fagron	Macrogol 4000	13E22-N03	6
Fagron	Macrogol 4000	13F12-N09	1
Caelo	Macrogol 4000	1316003	1
Fagron	Macrogol 4000	280913C	2
Caelo	Macrogol 4000	13136003	3
Fagron	Macrogol 4000	16102013A	1
Fagron	Macrogol 4000	13B20N01	1
Caelo	Macrogol 4000	12318027	1
Caelo	Macrogol 4000	13136010	1
Caelo	Macrogol 4000	13136009	3
Caelo	Macrogol 4000	12361518	3
Caelo	Macrogol 4000	13136011	4
Fagron	Macrogol 4000	2122013a	1
Fagron	Macrogol 4000	2122013b	1
DIV GH	Macrogol 4000	13/12	1
Caelo	Macrogol 4000	13335106	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N08	2
Fagron	Macrogol 4000	20122013C	1
Fagron	Macrogol 4000	17012014A	1
Facron	Macrogol 4000	7022014C	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12N09	1
Caelo	Macrogol 4000	13356601	4
Fagron	Macrogol 4000	1112M-02103	1
Bombastus	Macrogol 4000	13136016	1
Caelo	Macrogol 4000	13356602	3
Caelo	Macrogol 4000	13356611	2
Fagron	Macrogol 4000	3032014B	1
Hedinger	Macrogol 4000	13G19-N08	1
Gutenberg-Apotheke	Macrogol 4000	13356609	1
Caelo	Macrogol 4000	13356609	1
Caelo	Macrogol 4000	13356617	6
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289602	3
Caelo	Macrogol 4000	12074114	1
Caelo	Macrogol 4000	13335107	1
Fagron	Macrogol 4000	13130-N03	1
Caelo	Macrogol 4000	13356621	1
Fagron	Macrogol 4000	160514a	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1305020-02	4
Fagron	Macrogol 4000	13I17-N03	1
Caelo	Macrogol 4000	13335102	1
Fagron	Macrogol 4000	26052014A	1
Caelo	Macrogol 4000	13356616	1
Fagron	Macrogol 4000	28052014B	1
GEHE 06.05.2014	Macrogol 4000	13356608	2
ANZAG 15.05.2014	Macrogol 4000	13356616	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	14061705	5
Henry Lamotte	Macrogol 4000	1213test	1
Caelo	Macrogol 4000	123Test	1
Caelo	Macrogol 4000		1
Sanacorp	Macrogol 4000	14061707	1
Fagron	Macrogol 4000	123Test	1
Fagron	Macrogol 4000	290714c	1
Fagron	Macrogol 4000	914I-02103	1
Caelo	Macrogol 4000	13335120	1
Caelo	Macrogol 4000	14061707	4
Fagron	Macrogol 4000	13I30-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03B01	1
Fagron	Macrogol 4000	18082014C	1
Fagron	Macrogol 4000	25082014A	1
Caelo	Macrogol 4000	14061708	9
Fagron	Macrogol 4000	15092014A	1
Caelo	Macrogol 4000	14180503	1
Fagron	Macrogol 4000	20092014A	1
Fagron	Macrogol 4000	13L30-B31	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	2
Fagron	Macrogol 4000	30092014B	1
Fagron	Macrogol 4000	13356608	1
Caelo	Macrogol 4000	1180513	1
Caelo	Macrogol 4000	1401708	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06	1
Caelo	Macrogol 4000	1234	1
Fagron	Macrogol 4000	22122014A	1
Euro OTC	Macrogol 4000	130502002	1
Caelo	Macrogol 4000	14180511	2
Caelo	Macrogol 4000	14196007	1
Fagron	Macrogol 4000	8012015A	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06-293453	2
Caelo	Macrogol 4000	14061713	1
Caelo	Macrogol 4000	14180520	4
Caelo	Macrogol 4000	14180524	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1005011-01	1
Caelo	Macrogol 4000	14180508	2
Fagron	Macrogol 4000	2022015A	1
Caelo	Macrogol 4000	14180525	3
Fagron	Macrogol 4000	10022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015B	1
Euro OTC	Macrogol 4000	140701001	1
Fagron	Macrogol 4000	14G21-B04-296899	1
Fagron	Macrogol 4000	14J03-B07300840	1
Caelo	Macrogol 4000	14180522	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	2
Caelo	Macrogol 4000	14352607	2
Caelo	Macrogol 4000	14196013	1
Caelo	Macrogol 4000	14352606	2
Caelo	Macrogol 4000	14352608	1
Fagron	Macrogol 4000	14G15-B07-295632	1
Fagron	Macrogol 4000	21052015A	1
Caelo	Macrogol 4000	14352611	2
Fagron	Macrogol 4000	14J03-B07-300840	1
Fagron	Macrogol 4000	505201C	1
Fagron	Macrogol 4000	3114I-02103	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	14180520	1
Caelo	Macrogol 4000	14352613	5
Fagron	Macrogol 4000	8062015B	1
Caelo	Macrogol 4000	14352614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	8062015C	1
Caelo	Macrogol 4000	14180504	1
Caelo	Macrogol 4000	14352618	1
Fagron	Macrogol 4000	22062015A	1
Caelo	Macrogol 4000	23061505	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-b07-300522	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N14	1
ACM	Macrogol 4000	KNC0366J15	2
Caelo	Macrogol 4000	15159504	2
Caelo	Macrogol 4000	14196017	1
Caelo	Macrogol 4000	13081501	1
Caelo	Macrogol 4000	15159502	3
Caelo	Macrogol 4000	14J03-B07-304700	3
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Macrogol 4000	14196017	1
Fagron	Macrogol 4000	15b03-b08-304701	1
Caelo	Macrogol 4000	15159515	4
Caelo	Macrogol 4000	15159514	4
Gehe	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	1
Euro OTC	Macrogol 4000	15159515	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04153415	1
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	3
Caelo	Macrogol 4000	15335001	9
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302762	3
Caelo	Macrogol 4000	15159516	1
Caelo	Macrogol 4000	15335003	6
Caelo	Macrogol 4000	15335007	4
Gatt-Koller	Macrogol 4000	2792/07153315	1
AHD	Macrogol 4000	14L12-B06-301991	2
Fagron	Macrogol 4000	15A08B03302762	1
Caelo	Macrogol 4000	15225003	4
Caelo	Macrogol 4000	15406301	7
Caelo	Macrogol 4000	15335002	3
Fagron	Macrogol 4000	14L12-B06	1
Caelo	Macrogol 4000	15225001	1
Caelo	Macrogol 4000	15406303	3
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-314037	2
Fagron	Macrogol 4000	15G15-B07	1
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-31407	1
phönix	Macrogol 4000	15406302	1
phönix	Macrogol 4000	1535007	1
Caelo	Macrogol 4000	4123585	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302761	1
Phoenix	Macrogol 4000	16023905	1
AHD	Macrogol 4000	15G15B07-313592	1
Caelo	Macrogol 4000	15406302	2
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-01	1
Caelo	Macrogol 4000	16023905	4
Caelo	Macrogol 4000	16023904	4
Caelo	Macrogol 4000	15225013	1
Fagron	Macrogol 4000	15/29-B01-318038	2
Fagron	Macrogol 4000	2215I-02103	1
Caelo	Macrogol 4000	15376503	3
Caelo	Macrogol 4000	16023903	4
Fagron	Macrogol 4000	15G15-B07-313592	2
Rondell Apotheke	Macrogol 4000	16023905	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-02	1
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320652	6
Fagron	Macrogol 4000	15I29-B01-318038	1
Caelo	Macrogol 4000	16152001	13
phönix	Macrogol 4000	16023904	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Macrogol 4000	1502031-02	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004-01	1
Fagron	Macrogol 4000	15376510	1
Fagron	Macrogol 4000	16a20-b15-320652	8
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320060	1
Caelo	Macrogol 4000	16152003	4
Caelo	Macrogol 4000	15376515	1
Caelo	Macrogol 4000	160912M	1
Caelo	Macrogol 4000	161017M/15406304	1
phönix	Macrogol 4000	1605012-01	1
Fagron	Macrogol 4000	16152002	1
WE:Sanacorp 19.10.2016 ...	Macrogol 4000	15406301	2
Cealo/Gehe	Macrogol 4000	16023907	1
Caelo	Macrogol 4000	15376518	1
Caelo	Macrogol 4000	161202M/16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	16152002	1
Caelo	Macrogol 4000	39393137	1
Caelo	Macrogol 4000	16267311	6
Caelo	Macrogol 4000	16267305	8
Caelo	Macrogol 4000	170105M16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	15376519	1
Caelo	Macrogol 4000	16267307	10
Henry Lamotte Oils GMBH	Macrogol 4000	16267308/170127M	1
Caelo	Macrogol 4000	16308902	9
Sanacorp	Macrogol 4000	15376520	1
Caelo	Macrogol 4000	16308904	7
Caelo	Macrogol 4000	16267308	3
Caelo	Macrogol 4000	16267308/170227M	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	4643/01170417	2
Caelo	Macrogol 4000	16308905	3
Gehe	Macrogol 4000	16267307	1
Caelo	Macrogol 4000	170324M/16267308	1
phönix	Macrogol 4000	1701007-01	3
Caelo	Macrogol 4000	5041701	1
Caelo	Macrogol 4000	1030517	1
Caelo	Macrogol 4000	170504M/16308906	1
Caelo	Macrogol 4000	170529M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	16308907	10
Caelo	Macrogol 4000	170612M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	1508031-02	1
Caelo	Macrogol 4000	17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	17035604	3
Caelo	Macrogol 4000	1200617/16368105	1
Kehr	Macrogol 4000	16308907	1
Caelo	Macrogol 4000	170710M/17035603	1
VDL	Macrogol 4000	16308906	1
Caelo	Macrogol 4000	16358101	2
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	16308907	2
Caelo	Macrogol 4000	170817M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	17035608	1
Caelo	Macrogol 4000	16358106	2
Caelo	Macrogol 4000	17119001	2
Caelo	Macrogol 4000	17035606	5
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	17035607	1
Caelo	Macrogol 4000	17035607	3
Caelo	Macrogol 4000	170928M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	16308908	3
Anzag	Macrogol 4000	17068603	1
Caelo	Macrogol 4000	17208103	13
Caelo	Macrogol 4000	17119005	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	17068603	2
Caelo	Macrogol 4000	171103M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	1131117/16358107	1
Caelo	Macrogol 4000	1260917/16358105	1
Caelo	Macrogol 4000	1720813	1
Caelo	Macrogol 4000	28111706	1
Caelo	Macrogol 4000	17208104	6
Fagron	Macrogol 4000	16K25-B02-330527	2
Caelo	Macrogol 4000	171211M/17119003	1
Caelo	Macrogol 4000	16358107/1111217	1
Sanacorp	Macrogol 4000	17208104	1
Caelo	Macrogol 4000	17208105	1
Phönix	Macrogol 4000	1707026-01	1
AHD	Macrogol 4000	17E02-B03	1
AHD	Macrogol 4000	17E02-B03-335507	3
Caelo	Macrogol 4000	16358107	1
Caelo	Macrogol 4000	143526	1
AHD	Macrogol 4000	16K25-B02-330527	3
Caelo	Macrogol 4000	1720103	1
Caelo	Macrogol 4000	17303903	1
Caelo	Macrogol 4000	17208106	1
Caelo	Macrogol 4000	17303902	6
Caelo	Macrogol 4000	17303901	6
Sanacorp	Macrogol 4000	17303901	1
Caelo	Macrogol 4000	30041803	1
AHD	Macrogol 4000	11H11-B05340782	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/1250418	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/2190218	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/1300518	1
Caelo	Macrogol 4000	18106101	2
Fagron	Macrogol 4000	1803029-01	2
Caelo	Macrogol 4000	9061805	1
Caelo	Macrogol 4000	18106104	3
caedo	Macrogol 4000	17303902	2
Fagron	Macrogol 4000	17E02-B03-335507	1
Fiebig	Macrogol 4000	17035607	1
calo	Macrogol 4000	17303902	1
Caelo	Macrogol 4000	18106103	4
Caelo	Macrogol 4000	18106106	1
Caelo	Macrogol 4000	18106110	2
AHD	Macrogol 4000	17K06-B05-345076	1
Caelo	Macrogol 4000	18106105	9
Fagron	Macrogol 4000	17K06-B05-345076	2
Caelo	Macrogol 4000	190920	1
Caelo	Macrogol 4000	18106109	2
Caelo	Macrogol 4000	17337901	5
Caelo	Macrogol 4000	18215404	2
AHD	Macrogol 4000	17K06-B05	2
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026-01	1
Caelo	Macrogol 4000	18244802	2
Caelo	Macrogol 4000	18244805	5
Nachtestung-Verlängerung	Macrogol 4000	17/17	1
Caelo	Macrogol 4000	18244803	2
Caelo	Macrogol 4000	18215403	2
Caelo	Macrogol 4000	17337906	1
Kehr	Macrogol 4000	18106105	1
Fagron	Macrogol 4000	18G30-B01	1
AHD	Macrogol 4000	18G30-B01	2
Caelo	Macrogol 4000	18315304	2
Caelo	Macrogol 4000	18244809	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance	Macrogol 4000	18215403	1
AHD	Macrogol 4000	18G30-B01-352394	2
Caelo	Macrogol 4000	18315301	5
Euro OTC	Macrogol 4000	1810003-01	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1802391	1
Caelo	Macrogol 4000	18315303	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18244806	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315307	1
Caelo	Macrogol 4000	18315307	2
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1804126	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1808003-01	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Macrogol 4000	19009302	1
KÖGL	Macrogol 4000	1900232	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009313	1
Caelo	Macrogol 4000	18315305	1

- 92 261 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 538 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 4000* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	540	0	107 709
Typ B	0	800	0	110 013
Typ C	0	644	4	92 258

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	99,3827 % (> 98,9198 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20690	20690	0,00	43,64
21065	21886	8,06	45,86
21357	21886	2,32	41,65
23021	21886	4,01	41,74
20975	20975	0,00	41,03
21841	21841	0,00	33,29
23902	23902	0,00	47,28
22570	22570	0,00	43,74
23174	23174	0,00	48,64
21903	21903	0,00	46,38
22567	22567	0,00	39,48
21886	21886	0,00	38,49

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20616-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumcitrat; Magnesii citras; Magnesii citricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* 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 *Magnesiumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1501031	21794	60	AR-15-FG-007845-01
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1506020	21829	60	20150623*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1507019	21860	60	20150722*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1511018	22225	60	20151130*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1602028	22505	40	20160314*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1706007	23549	40	20170720*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1711018	23895	40	20171129*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1803033	24088	40	20180403*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1808020	24202	40	20180827*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1902006	24480	40	20190226*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 107 769 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Magnesiumcitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1607006	22673	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1701018	22998	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1810026	24308	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1907040	24778	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1602028-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1706007-01	2
APOrtha Deutschland GmbH	Magnesiumcitrat	17000809/0	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1808020-01	1
Arktis	Magnesiumcitrat	894P/2418	1

- 92 903 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	107 769
Typ B	0	123	37	110 828
Typ C	0	6	0	92 903

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	76,8750 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24088	24088	0,00	29,11
23549	23549	0,00	29,80
22225	22225	0,00	32,26
21860	21860	0,00	23,97
24480	24480	0,00	31,13
21794	21794	0,00	31,29
21829	21829	0,00	27,23
24202	24202	0,00	30,69
22505	22505	0,00	25,69
23895	23895	0,00	28,29

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20812-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat; Magnesii aspartas tetrahydricus; Magnesii asparticum tetrahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1204014-01	20812	40	1404588
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1306045-01	21749	60	20130708

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1605031	22682	40	20160617*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1901036	24488	40	20190227*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1906029	24773	40	20190712*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.

- 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	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1707010	23552	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1707010	23608	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1806011	24156	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1605031-01	1

- 92 908 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	1	0	92 908

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8877 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20812	20812	0,00	58,27
21749	20812	4,34	58,34
24488	24488	0,00	60,13
24773	24773	0,00	60,00
22682	22682	0,00	60,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20016-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig; Magnesii hydrogenocitras hydricus; Magnesii hydrogenocitricum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* 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 *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesiumhydroge…	13389102	21445	60	20131205
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1507010	21873	60	20150713*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1510033	22233	60	20151117*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1601005	22296	60	20160119*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1701003	22992	40	20170124*
Caelo	Magnesiumhydroge…	15415014	23240	40	20160105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002	22509	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004	22796	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1701004	22991	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705010	23380	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705009	23382	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007	23771	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	173531	23788	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026	24064	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	182746	24397	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1811038	24425	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1904011	24620	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1907020	24777	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 508 Spektren aus insgesamt 2249 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 510 Spektren von 172 *Apo-Ident*-Kunden aus 173 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 167 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	110600401	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11H05-N07	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1110026-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11372902	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175801	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175807	3
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1202034-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175802	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	26101203	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1208006-01	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175810	5
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12G10-N01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12238002	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12238012	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11044103	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368003	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12238004	3
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	10163306	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1211033-01	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	121033-01	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1056239	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368005	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368004	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11193104	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19061316	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368011	8
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	80446188	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2368011	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1211033-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368002	3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1211033-02	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	6081301	1
Cealo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368014	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368017	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368014	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12091303	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13194601	4
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13D30-N07	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233906	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13194603	1
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1202034-02	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233901	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1306034-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11372901	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1306034-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233904	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	27111306	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	90396169	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233905	1
Cealo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233907	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1306034-02	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233911	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	411052-2-P	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	133233907	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233901	2
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1079474	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	130603402	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1078434	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13B22-N03	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11021401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	913M-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389103	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233907	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	7
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13K11-B02-288161	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389106	2
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1077866	2
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2114M1829	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…		1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11061403	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17061401	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-02	1
	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233913	6
EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-02	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233910	5
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13K11-B02-288161	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	140402301	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1404023-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	120800602	1
AHD	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389103	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389111	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	133389111	1
Phoenix 15.10.14	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1080144	1
Alliance health	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389111	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389107	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1407048-01	4
Ichthyol/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14/12-B02-298854	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14I12-B02-298854	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265503	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	7011504	1
Sanacaorp	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389108	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1014E-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265505	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265511	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	140704801	1
Gehe Kassel	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14/12-B02-298854	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1407048-02	3
VDL;27.02.15	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389111	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265504	5
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14I12-B02	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…		1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14I12-B02-298854	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14/12-B02-298854	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265514	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265517	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265513	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1085730	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389108	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1501026-01	3
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was…	KNC0829J15	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265521	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265516	3
Nowed18.08.2015	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265521	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-01	10
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1214	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-02	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296702	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296801	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296701	7
Heidelberger Chlorella/…	Magnesiumhydrogencitrat, was…	10032	1
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was…	KNC1377J15	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	315E-01829	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296701	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	151003301	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1510033-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1601005-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	160100501	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1601005-01	12
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296712	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-01	32
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296709	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16000456/0	1
	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1510033-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415001	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-01	3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-012x	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1601005-01	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296702	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415003	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	160100501	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415004	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-02	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415002	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296710	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415005	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296710	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415005	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265520	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…		2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16E02-B03-321485	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	516Q-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415009	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	21
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415010	9
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415010	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-001	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1415013	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	160800401	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415013	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415015	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415014	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341707	1
/Sanacorp	Magnesiumhydrogencitrat, was…	90170	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415015	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16E02-B03-0326874	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1701003-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-02	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341709	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341709	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341708	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-01	2
Bombastus	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341711	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1701004-01	4
L30	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705009-01	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	6
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16E02-B03-326874	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705010-01	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	27101704	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173401	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173404	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	1
Heidelberger Chlorella	Magnesiumhydrogencitrat, was…	90196	1
Caeolo/Gehe	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173405	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007-01	7
Anzag	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710001-01	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17G24-B03-341019	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173406	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007-01	1
lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3054132	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353104	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026-01	4
Fiebig	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1808006-01	2
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802721	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3047166	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216803	1
Kehr	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173406	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1803714	2
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1800208	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…		1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1811038-01	1
kögl	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1900910	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1904011-01	1

- 92 399 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 660 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	480	0	110 508
Typ C	0	499	11	92 399

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,8431 % (> 97,2549 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21445	22233	3,22	23,07
23240	22992	2,68	24,57
21873	21873	0,00	23,00
22233	22233	0,00	22,77
22296	22296	0,00	23,20
22992	22992	0,00	24,25

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20429-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumorotat-Dihydrat; Magnesii orotas dihydricus; Magnesii oroticum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1511021	22287	60	20151228*
Caelo	Magnesiumorotat-...	162227	22638	40	20160809*
Caelo	Magnesiumorotat-...	16222701	23236	40	20160809
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1707018	23615	40	20170907*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017	22784	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172157	23661	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172547	23799	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001	23874	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018	23963	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1808029	24200	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1902007	24490	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1906014	24797	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1909007	24835	40

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000060461	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-01	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	13H06-N07	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-02	5
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	130501102	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	12G05-N03	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1407005-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1504002-01	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14/13-B05-305616	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14E20-B05-296005	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	151102101	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021-02	6
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	14093607	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017-01	2
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	160801701	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1707018-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	16085017-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018-01	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	16K22B01329783	1

- 92 871 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	360	0	110 628
Typ C	0	37	1	92 871

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
22287	22287	0,00	50,30
22638	22638	0,00	65,77
23236	22638	3,63	62,72
23615	23615	0,00	57,19

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumstearat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20707-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumstearat; Magnesii stearas; Magnesii stearinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Magnesiumstearat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	20707	110	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	21084	40	1407310
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	21117	40	20130405

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesiumstearat	14136929	21783	60	AR-15-FG-012028-01
Euro OTC	Magnesiumstearat	1502033-01	22817	40	20150317
Euro OTC	Magnesiumstearat	1704002	23436	40	20170622*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 919 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Magnesiumstearat*.

- 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	Magnesiumstearat	162066	22763	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1608022	22821	40
Caelo	Magnesiumstearat	181533	24215	40
Caelo	Magnesiumstearat	183089	24354	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1901033	24459	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	12040307	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1912I-01834	1
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03-289435	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	914I-01834	1
Caelo	Magnesiumstearat	15155001	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095515	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	315E-01834	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305315	3
Caelo	Magnesiumstearat	15305307	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305323	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305302	1
Caelo	Magnesiumstearat	16206602	2
Caelo	Magnesiumstearat	16206610	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1116E-01834	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 814 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumstearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	330	0	107 919
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	15	3	92 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21084	21084	0,00	49,58
23436	23436	0,00	55,08
21117	21084	23,80	76,11
21783	21783	0,00	28,88
22817	21783	4,00	32,95
20707	21084	13,44	40,63

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Manganorotat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22311-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Manganorotat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Manganorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Manganorotat-Dih…	1601003	22311	60	20160113*
Euro OTC	Manganorotat-Dih…	1801031	23908	40	20180131*
Euro OTC	Manganorotat-Dih…	1907009	24787	40	20190718*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Manganorotat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22654	40
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22737	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manganorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22311	22311	0,00	47,31
23908	23908	0,00	40,90
24787	24787	0,00	43,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mannitol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20118-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mannitol; Mannazucker; Mannit; Mannitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Mannitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mannitol	12305723	20980	40	1402329
Euro OTC	Mannitol	1508012	21884	60	20150827*
Euro OTC	Mannitol	1511025	22286	60	20151228*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mannitol	15197305	22581	40	20150720
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	22883	40	20150204
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	22884	40	20150204
Fagron	Mannitol	17B08-B04-352402	24579	40	20170517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 107 929 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1010 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannitol	160140	22458	60
Euro OTC	Mannitol	1604008	22515	40
Caelo	Mannitol	16014013	22580	40
Caelo	Mannitol	162009	22614	40
Euro OTC	Mannitol	1606031	22697	40
Caelo	Mannitol	162121	22721	40
Euro OTC	Mannitol	1610027	22862	40
Caelo	Mannitol	162121	23066	30
Euro OTC	Mannitol	1703043	23125	40
Caelo	Mannitol	170879	23296	40
Caelo	Mannitol	160140	23299	40
Caelo	Mannitol	170879	23305	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannitol	170450	23318	40
Euro OTC	Mannitol	1708005	23700	40
Caelo	Mannitol	172588	23800	40
Euro OTC	Mannitol	1802004	23966	40
Euro OTC	Mannitol	1806024	24152	40
Euro OTC	Mannitol	1809008	24327	40
Caelo	Mannitol	182654	24368	40
Caelo	Mannitol	182655	24385	40
Euro OTC	Mannitol	1902011	24476	40
Euro OTC	Mannitol	1904025	24600	40
Caelo	Mannitol	191654	24723	40
Fagron	Mannitol	18H16-B01	24817	40
Euro OTC	Mannitol	1908019	24857	40

- 109 978 Spektren aus insgesamt 2239 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1320 Spektren von 356 *Apo-Ident*-Kunden aus 375 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 374 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	1104028-03	3
Euro OTC	Mannitol	1110009-01	10
Gehe	Mannitol	12E24-N08	1
Caelo	Mannitol	1110009-02	1
Noweda	Mannitol	11219101	2
Euro OTC	Mannitol	1110009-02	4
Euro OTC	Mannitol	1104028-01	1
Caelo	Mannitol	12105405	1
Euro OTC	Mannitol	1205016-01	12
stumpf	Mannitol	1104028-02	1
Caelo	Mannitol	1205016-01	2
Noweda	Mannitol	11219138	1
Caelo	Mannitol	12105420	7
Caelo	Mannitol	11219124	2
Noweda	Mannitol	12105404	1
Caelo	Mannitol	12105403	3
Caelo	Mannitol	12105404	3
Fagron	Mannitol	11219122	1
EuRho	Mannitol	1911M-01844	1
Caelo	Mannitol	12105421	9
Caelo	Mannitol	11219122	1
Noweda	Mannitol	1205016-02	2
Caelo	Mannitol	11D01-N10	1
Fagron	Mannitol	11L19-N15	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	20151012-2	1
Caelo	Mannitol	12105438	2
Euro OTC	Mannitol	12105433	3
Caelo	Mannitol	11219121	1
Caelo	Mannitol	9204719	1
Euro OTC	Mannitol	E671Z	1
Caelo	Mannitol	10100026	2
Gehe/ Eurho	Mannitol	1205016-02	1
Euro OTC	Mannitol	1205016-02	2
Caelo	Mannitol	5031304	1
Caelo	Mannitol	1205016-02	2
Caelo	Mannitol	12305710	8
Caelo	Mannitol	12305709	16
Caelo	Mannitol	12105433	6
EuRho	Mannitol	1205016-01	1
Euro OTC	Mannitol	1205016	1
Phönix	Mannitol	120501602	1
Euro OTC	Mannitol	1211034-01	9
Gehe	Mannitol	12J26-N15	1
Caelo	Mannitol	1211034-01	1
Caelo	Mannitol	11003611	1
Phagron	Mannitol	1302C004-279405	1
ANZAG	Mannitol	1211034-01	1
Phoenix	Mannitol	120501602	1
EuRho	Mannitol	1211034-02	1
Klenk	Mannitol	1211034-02	2
Euro OTC	Mannitol	1211034-02	14
Fagron	Mannitol	12J26-N15	1
Phönix	Mannitol	12305723	1
Caelo	Mannitol	12305725	11
Caelo	Mannitol	9081303	1
Phönix	Mannitol	1211034-02	1
Fagron	Mannitol	12K28-N01	1
Caelo	Mannitol	23082013C	1
Fagron	Mannitol	1302C004	2
cesar&lorentz/Phönix	Mannitol	12305710	1
Caelo	Mannitol	12305724	5
Caelo	Mannitol	12305723	3
Euro OTC	Mannitol	1305043-01	12
Linden-Apotheke	Mannitol	1205016-02	1
Gehe	Mannitol	13E24-N01	1
Euro OTC	Mannitol	1305043	1
Caelo	Mannitol	12305726	1
Caelo	Mannitol	12305734	2
EuRho/Sanac	Mannitol	1305043-01	1
Caelo	Mannitol	24101306	1
Euro OTC	Mannitol	130504301	1
EuRho	Mannitol	1211034-01	1
Euro OTC	Mannitol	1006019-01	1
Phönix	Mannitol	1305043-01	1
Caelo	Mannitol	13189201	8
Caelo	Mannitol	12305725-3444311112	1
Caelo	Mannitol	11308807	2
Euro OTC	Mannitol	1305043-02	14
Caelo	Mannitol	1230578	1
Caelo	Mannitol	12305740	2
Caelo	Mannitol	13189203	8
gehe 10.12.13	Mannitol	1305043/01	1
Caelo	Mannitol	13189206	1
Caelo	Mannitol	16011402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	1305043-02	3
Noweda	Mannitol	1305043-01	1
Caelo	Mannitol	12305728	1
Euro OTC	Mannitol	1310004-01	14
Caelo	Mannitol	13189203-3566412081	1
Caelo	Mannitol	13189208	6
Caelo	Mannitol	13189215	17
GEHE	Mannitol	130504301	1
Euro OTC	Mannitol	13189216	2
Euro OTC	Mannitol	17/14	1
Caelo	Mannitol	13189207	7
Phoenix	Mannitol	1310004-01	1
Klenk	Mannitol	5224A110314	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-01	4
Euro OTC	Mannitol	1310004-02	7
Hirsch	Mannitol	12305725	1
Caelo	Mannitol	1310004-01	3
PHOENIX 24.04.2014	Mannitol	1310004-01	3
Fagron	Mannitol	1302C005	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	13189221	1
Caelo	Mannitol	13189226	4
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-02	1
Euro OTC	Mannitol	13155710	1
Caelo	Mannitol	16061401	1
Apomix	Mannitol	1310004-01	1
Sanacorp	Mannitol	1310004-01	1
Caelo	Mannitol	13189222	3
Sanacorp	Mannitol	13189215	1
Caelo	Mannitol	7071404	1
Caelo	Mannitol	14051204	8
Caelo	Mannitol	13189227	11
Fagron	Mannitol	13B01-B05-283812	1
Caelo	Mannitol	13095013	1
Anzag	Mannitol	1310004-02	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-01	15
Alliance Health 12.08.2...	Mannitol	1404034-01	2
Caelo	Mannitol	12305736	4
GEHE 24.07.2014	Mannitol	1310004-02	1
Caelo	Mannitol	1404034-01	1
Caelo	Mannitol	14051207	1
Caelo	Mannitol	14051205	6
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294194	2
EuRho	Mannitol	1404034-01	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-02	15
Caelo	Mannitol	2101401	1
Caelo	Mannitol	14051209	7
EuRho	Mannitol	1404034-02	2
Caelo	Mannitol	13189228	1
Caelo	Mannitol	14051215	5
EuRhoPha	Mannitol	1404034-01	1
Caelo	Mannitol	14051208	2
Caelo	Mannitol	4414E-01844	1
Caelo	Mannitol	1400434-01	1
Caelo	Mannitol	13K20-B01-287704	1
Fagron	Mannitol	13E24N01	1
Euro OTC	Mannitol	10112014E	1
Caelo	Mannitol	1405127	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-01	18
Caelo	Mannitol	14051217	2
Caelo	Mannitol	14051224	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	13K20-B01	1
Euro OTC	Mannitol	140403401	1
VDL;21.11.14;3,98EUR	Mannitol	13189227	1
Caelo	Mannitol	30121417	1
Caelo	Mannitol	10011501	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-1	1
Caelo	Mannitol	14051223	1
Caelo	Mannitol	1409016-01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294193	1
Euro OTC	Mannitol	14003402	1
Phönix	Mannitol	14051215	1
Caelo	Mannitol	14051216	3
Caelo	Mannitol	14051230	2
Fagron	Mannitol	14G17-B06-301921	1
Caelo	Mannitol	14323101	3
Caelo	Mannitol	14051229	5
Euro OTC	Mannitol	1404036-02	1
Euro OTC	Mannitol	T03-07/1409016-01	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-02	6
Fagron	Mannitol	12E24-N03	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	13189207	1
Caelo	Mannitol	30031502	1
xxxxx	Mannitol	xxxx	1
Caelo	Mannitol	14323103	2
Fagron	Mannitol	14G04-B07-296196	1
Caelo	Mannitol	14323105	2
Euro OTC	Mannitol	1502022-01	15
Noweda29.04.2015	Mannitol	14323113	1
Caelo	Mannitol	14323114	3
Fagron	Mannitol	1502022-01	3
Fagron	Mannitol	296196	1
Caelo	Mannitol	14323121	6
Caelo	Mannitol	14323113	1
Caelo	Mannitol	14323115	4
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287698	2
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301693	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-02	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-01	1
Euro OTC	Mannitol	15002022-01	1
Allianz Healthcare 26.0...	Mannitol	1502022-01	1
Fagon	Mannitol	13K20-B01-292064	1
Caelo	Mannitol	15184101	1
Caelo	Mannitol	1502022-01	1
Caelo	Mannitol	14323126	4
Fagron	Mannitol	14323121	1
Caelo	Mannitol	1423120	1
Caelo	Mannitol	14323127	3
Caelo	Mannitol	14323120	1
EuRho	Mannitol	1502022-02	1
Euro OTC	Mannitol	150202201	2
Caelo	Mannitol	14323125	2
Euro OTC	Mannitol	1502022-02	5
Caelo	Mannitol	14323129	1
Fagron	Mannitol	15B05-B04-304084	3
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301694	1
Caelo	Mannitol	14323138	20
Caelo	Mannitol	14323124	2
Euro OTC	Mannitol	150202202	1
Fagron	Mannitol	720014-0002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	1508012-01	25
Fagron	Mannitol	15A26-B01-304717	4
EuRho	Mannitol	1508012-01	6
Fargon	Mannitol	12E24-N08	1
Noweda	Mannitol	14323124	1
Caelo	Mannitol	1508012-01	2
Gehe	Mannitol	1508012-01	1
Euro OTC	Mannitol	150801201	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	14323119	1
cealo/phoenix	Mannitol	14323138	2
Caelo	Mannitol	15197303	1
Caelo	Mannitol	15197301	13
Euro/Gehe	Mannitol	1508012-01	2
Noweda	Mannitol	15I24-B05-314323	1
Caelo	Mannitol	15197302	5
Euro OTC	Mannitol	1502022/01	1
Noweda	Mannitol	15I24-B05-314323	1
Caelo	Mannitol	1508012-02	1
Euro OTC	Mannitol	158012-01	1
Fagron	Mannitol	15K17-B01-315560	2
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mannitol	14323138	2
Fagron	Mannitol	14G004-B07-301692	1
Euro OTC	Mannitol	1511025-01	36
Euro OTC	Mannitol	1508012-02	13
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301692	10
Noweda	Mannitol	15K17-B01	1
Noweda	Mannitol	15B05-B06-304302	1
Euro OTC	Mannitol	140403402	1
WE:16.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323124	1
WE:30.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323138	1
Euro OTC	Mannitol	151102501	2
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1508012-01	1
Fagron	Mannitol	15I24-B04	1
Caelo	Mannitol	15197313	13
Fargon/ Noweda	Mannitol	15A26-B01-304717	1
Fagron	Mannitol	15K25-B06-318740	2
phönix	Mannitol	14323138	1
Caelo	Mannitol	2274635	1
Euro OTC	Mannitol	151105-01	1
EuRho	Mannitol	1511025-01	1
Gehe/Euro	Mannitol	1511025-01	1
Caelo	Mannitol	48558	1
Defektur/eigen	Mannitol	1604008-01	1
Caelo	Mannitol	15K25-B04	1
Caelo	Mannitol	15525	1
Fagron	Mannitol	15K17-B03-314903	1
Phoenix	Mannitol	15197314	1
Caelo	Mannitol	15197314	6
Euro OTC	Mannitol	1604008-01	33
Fagron	Mannitol	15K25-B04-317786	2
Euro OTC	Mannitol	150801	1
Caelo	Mannitol	1519713	1
Fagron	Mannitol	16D20-B03-320486	1
Caelo	Mannitol	16D20-B03	1
Fagron	Mannitol	16B24-B09-320013	2
Euro OTC	Mannitol	1511024-01	1
Phönix WE:02.08.2016 ...	Mannitol	15197313	1
Caelo	Mannitol	15197312	1
Caelo	Mannitol	15197327	1
Caelo	Mannitol	15D28-B02-309192	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Phoenix	Mannitol	1508012-01	1
Euro OTC	Mannitol	111100009-02	1
Euro OTC	Mannitol	16006031-01	1
WE:Sanacorp 02.09.16 ...	Mannitol	16212101	1
Caelo	Mannitol	16212103	1
Euro OTC	Mannitol	1604008	1
Caelo	Mannitol	16212101	10
Caelo	Mannitol	1612101	1
Noweda	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Euro OTC	Mannitol	160408-01	1
Caelo	Mannitol	16212102	8
Fagron	Mannitol	16D20-B03	1
Fagron	Mannitol	16212103	1
Euro OTC	Mannitol	150916M	1
phönix	Mannitol	15197313	2
Fagron	Mannitol	16E11-B07-322830	2
Euro OTC	Mannitol	1604002-01	1
Caelo	Mannitol	16014016	1
Fagron	Mannitol	16E11-B04	1
Caelo	Mannitol	16014014	1
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1511025-01	1
WE:Sanacorp 25.10.2016 ...	Mannitol	16212102	2
Noweda	Mannitol	1508012-01	1
ALH	Mannitol	1409016-01	1
Euro OTC	Mannitol	160601-01	1
Caelo	Mannitol	160400801	1
Caelo	Mannitol	162121	1
Euro OTC	Mannitol	161129M/1604008-01	1
Euro OTC	Mannitol	1606031-01	16
Klenk	Mannitol	1606031-01	2
Celo	Mannitol	15197313	1
Fagron	Mannitol	16G27-B03-324517	1
Caelo	Mannitol	16G27-B03	1
Caelo	Mannitol	16212104	2
Fagron	Mannitol	16E11-B06	1
Fagron	Mannitol	16H02-B01-325660	1
Caelo	Mannitol	15197219	1
Euro OTC	Mannitol	160400	2
Euro OTC	Mannitol	16040008-01	1
Gehe	Mannitol	15197313	1
Fagron	Mannitol	16F27-B04-32483	1
PHÖNIX	Mannitol	16212102	1
Caelo	Mannitol	1621212	1
Caelo	Mannitol	16200904	2
Caelo	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Fagron	Mannitol	16F27-B05-324516	1
Caelo	Mannitol	15197329	1
allianz	Mannitol	16212101	2
Caelo	Mannitol	16014005	7
Caelo	Mannitol	16200909	1
Caelo	Mannitol	15197319	7
Caelo	Mannitol	16200901	2
Caelo	Mannitol	16340301	12
Caelo	Mannitol	16212109	4
Fagron	Mannitol	16H29-B02-326640	2
Euro OTC	Mannitol	1606031-02	7
Caelo	Mannitol	16340302	5
Caelo	Mannitol	8031704	1
Fagron	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Fagron	Mannitol	16H29-B03-326641	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	1610027-01	24
Fagron	Mannitol	16E11B07322830	1
Bombastus	Mannitol	16340301	1
Fagron	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Phoenix WE 10.03.17 EK...	Mannitol	16340302	1
Caelo	Mannitol	16212106	4
Fagron	Mannitol	16G27-B05-325659	1
Caesar	Mannitol	1508012-1	1
Caelo	Mannitol	16200903	8
Caelo	Mannitol	16200908	2
Euro OTC	Mannitol	161002701	3
Caelo	Mannitol	16014013	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287706	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02-331292	4
Fagron	Mannitol	17A27-B02	1
Caelo	Mannitol	1606031-02	1
Caelo	Mannitol	1610027-01	3
Fagron	Mannitol	16F01-B03-322189	1
Caelo	Mannitol	16200913	2
Euro OTC	Mannitol	160027-01	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04	1
Caelo	Mannitol	16200916	2
Noweda	Mannitol	16L15-B05-329316	1
Euro OTC	Mannitol	16H29-B02	1
Fragron/Noweda	Mannitol	17A12-B04-330729	1
Fagron	Mannitol	16H25-B03-326639	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04-329317	2
Caelo	Mannitol	16L15-B04-329317	1
Caelo	Mannitol	17A12-B03	1
Caelo	Mannitol	17045001	3
Fagron	Mannitol	16340301	1
Caelo	Mannitol	17045003	8
Noweda	Mannitol	P101P102P103	3
Caelo	Mannitol	1071701	1
ApoIdent/Noweda	Mannitol	1610027-01	1
Fagron	Mannitol	170612185	1
Euro OTC	Mannitol	1703043-01	12
Sanacorp	Mannitol	16200903	1
Caelo	Mannitol	16200912	3
Caelo	Mannitol	1610018-01	1
Noewda	Mannitol	15197319	1
Fagron	Mannitol	17A12-B02-332068	1
Sanac	Mannitol	1610027-01	1
Euro OTC	Mannitol	160603101	1
Caelo	Mannitol	163403	1
Fagron	Mannitol	16/28-B01-328593	1
Delta	Mannitol	1610027-01	1
Caelo	Mannitol	17045004	2
Fagron	Mannitol	17C28-B06	2
Caelo	Mannitol	16200924	6
Fagron	Mannitol	17B08-B02	2
Gehe	Mannitol	16200913	1
ALH	Mannitol	1703043-01	1
EuRho/Noweda	Mannitol	1703043-01	1
Caelo	Mannitol	170450	1
Caelo	Mannitol	16236603	1
Fagron	Mannitol	17D18-B03-335437	2
Fagron	Mannitol	17A12-Bo3	1
Euro OTC	Mannitol	1703049-01	1
Euro OTC	Mannitol	1708005-01	21

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	17045002	11
Phönix	Mannitol	16200924	2
Euro OTC	Mannitol	170304301	2
Fagrron	Mannitol	17C28-B05-33361	1
Fagron	Mannitol	17F27B04337912	1
Caelo	Mannitol	151117	1
Sanacorp	Mannitol	16200924	1
Caelo	Mannitol	4516E-01844	1
Fagron	Mannitol	17D12-B01-334435	1
Fagron	Mannitol	17D18-B01	1
Euro OTC	Mannitol	1703043-02	5
Euro OTC	Mannitol	1610027-02	1
Caelo	Mannitol	17087908	6
Caelo	Mannitol	18121701	1
Fagron	Mannitol	17F27-B05-337913	1
Caelo	Mannitol	17087909	1
Gehe	Mannitol	17F27-B05-337913	1
Caelo	Mannitol	17045006	2
Fagron	Mannitol	17F27-B07	2
Fagron	Mannitol	17045002	1
Phoenix	Mannitol	1708005-01	2
Caelo	Mannitol	17045009	6
ceal	Mannitol	17045006	1
Fagron	Mannitol	17I13B03340967	1
Sanacorp E.K:19,49 -25...	Mannitol	17045009	1
Fagron	Mannitol	17/13-B04-340968	1
Fagron	Mannitol	17I13-B10	1
Fagron	Mannitol	17F27-B04-337912	1
Caelo	Mannitol	17I13-B02-340966	1
Euro OTC	Mannitol	180219M/1708005-01	1
Fagron	Mannitol	17F27B04-337912	1
Noweda	Mannitol	1708005-01	3
Apo Ident/ Noweda	Mannitol	1610027-01	1
Fagron	Mannitol	17I13-B11-341331	1
Fagron	Mannitol	17I13-B04-340968	1
Caelo	Mannitol	17087916	13
Caelo	Mannitol	200218P302	1
Caelo	Mannitol	17045010	3
Caelo	Mannitol	17045008	5
Fagron	Mannitol	17J23-B05-342007	2
Caelo	Mannitol	17087907	1
Euro OTC	Mannitol	17087908	1
Caelo	Mannitol	170800501	1
Caelo	Mannitol	17360101	5
Fagron	Mannitol	17/13-B11-341331	1
GEHE	Mannitol	17B08-B04-334312	1
Euro OTC	Mannitol	1708005-02	3
Fagron	Mannitol	17I13-B03-340967	2
Fagron	Mannitol	17J30-B10-343414	1
Fagron	Mannitol	17J30-B09-343413	2
Caelo	Mannitol	17J30-B10-3434414	1
Fagron	Mannitol	720014-0001	1
Sanacorp	Mannitol	17087916	1
Fagron	Mannitol	17K29-B05	1
Caelo	Mannitol	9061808	1
Fagron	Mannitol	17J30309-343413	1
Fagron	Mannitol	17F27-B07-338598	2
Euro OTC	Mannitol	1802004-01	9
Caelo	Mannitol	E911K	1
Fagron	Mannitol	17K29-B04-343940	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Mannitol	17L04-B03-345230	1
Euro OTC	Mannitol	170304302	1
ALH/EuRho	Mannitol	1802004-01	1
Caelo	Mannitol	17087915	1
Euro OTC	Mannitol	E976E	1
Caelo	Mannitol	17258809	2
Primavera/Phoenix	Mannitol	1708005-01	1
Caelo	Mannitol	17258808	2
Caelo	Mannitol	17360108	8
Fagron	Mannitol	17L04-B03-345230	1
Caelo	Mannitol	1708005-01	1
Caelo	Mannitol	17258812	3
Fagron	Mannitol	17J04-B06-341798	1
Euro OTC	Mannitol	180200401	1
Sanacorp	Mannitol	17258809	1
Caelo	Mannitol	11(16200912)	1
Fagron	Mannitol	18B23-B10-349553	2
Fagron	Mannitol	18A30-B08-346849	1
FragonFiebig	Mannitol	18A30-B07-348872	2
Fagron	Mannitol	17A12-B02	1
Euro OTC	Mannitol	1806024-01	1
Caelo	Mannitol	27101802	1
Caelo	Mannitol	17360112	5
Caelo	Mannitol	18D09-B13-352214	1
Caelo	Mannitol	18D09-B12-351437	1
Fragon	Mannitol	18D09-B13-352214	1
Fagron	Mannitol	18D09-B13-352214	2
Fagron	Mannitol	18D09-B11-351436	2
Caelo	Mannitol	1809008-01	3
Sanacorp	Mannitol	17258808	1
Fagron	Mannitol	18E25-B09-352755	2
Sana	Mannitol	17258809	2
Euro OTC	Mannitol	1806024/01	1
Euro OTC	Mannitol	1704010-01	1
Gatt-Koller	Mannitol	1803827	2
Fagron	Mannitol	18E25-B07	1
Fagron	Mannitol	18G04-B13-354621	3
Caelo	Mannitol	18265502	4
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17087915	1
Caelo	Mannitol	17258819	3
Euro OTC	Mannitol	e118t	1
Caelo	Mannitol	18265411	1
Fagron	Mannitol	18J25-B08-356984	1
Euro OTC	Mannitol	E118T	1
Euro OTC	Mannitol	1902011-01	1
Fagron	Mannitol	18L03-B06-357782	1
Fagron	Mannitol	18L21-B04-358870	1
Fagron	Mannitol	18J04-B05-355467	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-02	1
Caelo	Mannitol	18265504	1
Kögl	Mannitol	1900820	1
Euro OTC	Mannitol	180900802	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-01	1
Caelo	Mannitol	18265507	1
Fagron	Mannitol	19A14B04360505	1

- 91 589 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 464 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mannitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	1009	1	109 898
Typ C	0	1312	8	91 574

Die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,9010 % (> 99,6040 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	99,3939 % (> 99,1667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20980	20980	0,00	50,35
21884	21884	0,00	50,79
22286	22286	0,00	52,21
22581	22286	2,14	52,25
22883	21884	2,17	51,66
22884	21884	2,40	51,24
24579	21884	5,61	52,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Melatonin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20553-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Melatonin; Melatoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Melatonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Melatonin	12321404	20834	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321411	20835	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321415	20987	80	20121107

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618	60	1411054
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237	60	20151123*
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892	40	20150717
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893	40	20150717
Euro OTC	Melatonin	1709020	23889	40	20180105*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128	40	20180522*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128SI	40	20180522*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 769 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 499 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Melatonin	1610040	22871	40
Caelo	Melatonin	163437	23036	40
Euro OTC	Melatonin	1811004	24330	40
Caelo	Melatonin	190946	24519	40
Euro OTC	Melatonin	1906031	24767	40
Euro OTC	Melatonin	1906030	24802	40
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237SI	60
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892SI	40
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893SI	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Melatonin	163437	23036SI	40
Euro OTC	Melatonin	1811004	24330SI	39
Caelo	Melatonin	190946	24519SI	40

- 110 489 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 497 Spektren von 161 *Apo-Ident*-Kunden aus 173 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 167 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Melatonin	11L21-N04	1
Cealo/Gehe	Melatonin	10296624	1
Gehe	Melatonin	11/26-N07	1
Phönix	Melatonin	11267111	1
Caelo	Melatonin	11267122	1
Euro OTC	Melatonin	1204003-02	12
Fagron	Melatonin	11F09-N02	1
Caelo	Melatonin	1126109	1
Caelo	Melatonin	11267110	1
Caelo	Melatonin	11267121	1
Caelo	Melatonin	11267119	1
Caelo	Melatonin	11267109	1
Caelo	Melatonin	20021312	1
Caelo	Melatonin	11267120	4
Gehe	Melatonin	12G19-N03	2
Caelo	Melatonin	12321404	2
Euro OTC	Melatonin	12001	2
Fgron	Melatonin	12G19-N03	1
Sanacorp	Melatonin	11267119	1
Caelo	Melatonin	12321406	1
Caelo	Melatonin	2313M03554	1
Caelo	Melatonin	11267111	1
Caelo	Melatonin	11267102	1
Caelo	Melatonin	11267126	2
Caelo	Melatonin	10071303	1
Inresa	Melatonin	110005	1
Caelo	Melatonin	12321416	5
Caelo	Melatonin	12321411	1
Caelo	Melatonin	12321415	3
Fagron	Melatonin	12G19-N03	1
Fagron	Melatonin	12K13-N02	1
Caelo	Melatonin	13167301	8
Euro OTC	Melatonin	120400302	1
Fagron	Melatonin	13D12-N10	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Melatonin	13D12N10	1
Caelo	Melatonin	12321421	2
Gehe	Melatonin	13D12-N10	1
Caelo	Melatonin	120009	1
Caelo	Melatonin	16121303	1
Fagron	Melatonin	1305029-01	1
Fagron	Melatonin	13e22-n12	1
Gehe	Melatonin	13E22-N12	1
Anzag	Melatonin	12321415	1
Phönix 02.01.2014	Melatonin	1204003-02	1
Caelo	Melatonin	12321422	4
Fagron	Melatonin	13E22N12	1
Fagron	Melatonin	120009	2
Euro OTC	Melatonin	120008	1
Fagron	Melatonin	13H21-N06	3
Euro OTC	Melatonin	1305029-01	8
Phönix 19.02.2014	Melatonin	13167301	2
GEHE 22.03.2014	Melatonin	13167302	1
KS Pharma	Melatonin	XPS130428	1
Phoenix 03.04.2014	Melatonin	12J19-N02	1
PHOENIX 14.04.2014	Melatonin	13E22-N12	1
Caelo	Melatonin	13167310	1
Fagron	Melatonin	13H21-N065x	1
Caelo	Melatonin	13167302	1
Cealo	Melatonin	12321422	1
Farmalabor / Farmalabor	Melatonin	P1201556-000	1
Caelo	Melatonin	13167309	1
Caelo	Melatonin	13167312	3
Caelo	Melatonin	14110302	2
Fagron	Melatonin	13H29-B03-291180	2
Caelo	Melatonin	1514E-03554	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297245	1
sanacorp	Melatonin	14110320	1
Caelo	Melatonin	14110305	2
Fagron	Melatonin	13H29-B03	1
Caelo	Melatonin	14110308	3
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297242	1
Koisser	Melatonin	140202	2
Phönix 02.01.15	Melatonin	13H21-N06	1
Caelo	Melatonin	20021505	1
Fagron	Melatonin	13E22-N12	1
Euro OTC	Melatonin	1407028-01	1
Caelo	Melatonin	13167314	5
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297244	1
Caelo	Melatonin	15093002	2
Caelo	Melatonin	14110316	1
Caelo	Melatonin	15093001	6
Caelo	Melatonin	15093004	2
Euro OTC	Melatonin	1407028-02	2
Caelo	Melatonin	14110314	2
Caelo	Melatonin	15093010	5
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308427	5
Caelo	Melatonin	15093008	8
Caelo	Melatonin	15254306	8
Caelo	Melatonin	15093013	2
Caelo	Melatonin	15254305	7
Euro OTC	Melatonin	1510041-01	5
Caelo	Melatonin	15093012	2
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306078	3
Caelo	Melatonin	15254307	12

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	15254308	7
Caelo	Melatonin	150601	1
Euro OTC	Melatonin	151004101	3
Alliance	Melatonin	15254316	1
Alliance	Melatonin	15254307	3
Phoenix	Melatonin	15C20-B01	1
Caelo	Melatonin	15254313	2
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308426	2
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306077	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	5
Caelo	Melatonin	1524309	1
Caelo	Melatonin	15254319	10
Euro OTC	Melatonin	15254316	1
phönix	Melatonin	15254308	1
Caelo	Melatonin	15254320	3
Caelo	Melatonin	15254321	6
Caelo	Melatonin	160125M	1
Caelo	Melatonin	15G06-B03-321299	1
Caelo	Melatonin	15254324	4
Caelo	Melatonin	15254336	4
gepepharm	Melatonin	15G06-B03-315183	1
Caelo	Melatonin	15254327	1
WE Sanacorp 28.11..2016...	Melatonin	15254324	1
Gehe	Melatonin	15254324	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-318398	1
Caelo	Melatonin	15254331	3
Caelo	Melatonin	15254328	2
Fargon GmbH & Co.KG	Melatonin	16G06-B01-324743	1
Caelo	Melatonin	15254333	1
allianz	Melatonin	15254324	1
Caelo	Melatonin	15254332	2
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321299	2
Caelo	Melatonin	15254338	6
Caelo	Melatonin	15G06-B03-321298	2
Gehe	Melatonin	1510041-01	1
Caelo	Melatonin	16266901	7
Euro OTC	Melatonin	1610040-01	2
Caelo	Melatonin	16266908	4
Sanacorp	Melatonin	161004001	1
Caelo	Melatonin	16266904	3
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321298	3
Caelo	Melatonin	15254325	1
Fagron	Melatonin	16G06-B01-327131	3
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-327131	1
Caelo	Melatonin	16266909	9
Euro OTC	Melatonin	1610040-02	5
Fagron	Melatonin	16G06-B01-324743	1
Euro OTC	Melatonin	161004001	1
Caelo	Melatonin	16266903	1
Sanacorp	Melatonin	161004002	1
Caelo	Melatonin	16266906	1
Caelo	Melatonin	16343706	1
Caelo	Melatonin	16343710	9
Caelo	Melatonin	16343707	2
Sanaorp	Melatonin	16343707	1
Fagron	Melatonin	16G06-B01-329142	1
Fagron	Melatonin	16343702	1
apo ident	Melatonin	1610040-02	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/161101M	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	16343709	6
Caelo	Melatonin	16343705	1
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337090	3
Caelo	Melatonin	16343708	9
Caelo	Melatonin	16343713	8
Caelo	Melatonin	17305101	2
Fagron	Melatonin	16343708	1
Farmalabor	Melatonin	P1800033-000	1
Phönix	Melatonin	APALC/MCT17030111	1
Euro OTC	Melatonin	1709020-01	10
Caelo	Melatonin	17305101-20180206Ma1	1
Caelo	Melatonin	17305102	14
Sanacorp	Melatonin		1
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337091	1
Caelo	Melatonin	1709020-01	1
Caelo	Melatonin	17305106	3
Farmalabor	Melatonin	R1804925	1
Euro OTC	Melatonin	17305106	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/170301M	2
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344440	2
Caelo	Melatonin	16343711	2
Caelo	Melatonin	17305110	5
Caelo	Melatonin	17305105	7
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337089	2
Caelo	Melatonin	163437/13	1
Sanacorp WE: 17.0518 EK...	Melatonin	1709020-01	1
Fagron	Melatonin	17128-B04-344439	1
Caelo	Melatonin	26051805	1
Caelo	Melatonin	17305113	3
Caesar & Lorenz GmbH	Melatonin	17305106	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-344440	1
Sanacorp	Melatonin	MLT/SEP/170901	1
Euro OTC	Melatonin	180401501	1
Euro OTC	Melatonin	1804015-01	3
Caelo	Melatonin	17305118	2
Audor Pharma	Melatonin	ALC/MLT/170901	1
Caelo	Melatonin	17305116	1
Sanacorp	Melatonin	APMLT170901M	1
Caelo	Melatonin	17305114	3
Caelo	Melatonin	17/28-B04-345376	2
Caelo	Melatonin	17305119	3
Caelo	Melatonin	18210301	6
Caelo	Melatonin	17305122	4
Caelo	Melatonin	17305104	1
Caelo	Melatonin	18210304	4
Caelo	Melatonin	17350119	1
Bombastus	Melatonin	18210304	1
Caelo	Melatonin	18210308	1
Caelo	Melatonin	18210306	4
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/170901M	1
Caelo	Melatonin	17I28-B04-345376	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-348747	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344438	2
Caelo	Melatonin	18210311	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	17305106	1

- 92 412 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 656 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melatonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	107 769
Typ B	0	499	0	110 489
Typ C	0	471	26	92 412

Die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,7976 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	94,7686 % (> 94,1650 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20834	22237	22,11	49,44
24128	24128	0,00	41,04
20835	22237	4,09	42,62
22237	22237	0,00	41,61
23889	23889	0,00	41,16
20987	22237	3,86	42,55
21618	21618	0,00	42,53
22892	22237	1,99	41,51
22893	22237	2,65	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Menthol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20036-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Menthol; Levomenthol; Levomentholum; Mentholum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Menthol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Menthol	13377404	21443	60	20131212
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601	45	20140408
Euro OTC	Menthol	1509045	21932	60	20151008*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Menthol	1603024	22657	40	20160429*
Euro OTC	Menthol	1608012	22825	40	20160902*
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	23596	40	20170116
Caelo	Menthol	181522	24233	40	20180625*
Fagron	Menthol	18L04-T06-065445	24690	40	20181217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 365 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 107 884 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 395 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601†	15
Caelo	Menthol	160956	22452	60
Euro OTC	Menthol	1701014	23005	40
Caelo	Menthol	170927	23312	40
Euro OTC	Menthol	1705022	23427	40
Caelo	Menthol	170927	23645	40
Caelo	Menthol	171889	23668	40
Euro OTC	Menthol	1802003	23951	40
Euro OTC	Menthol	1905013	24599	40
Caelo	Menthol	183286	24666	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 593 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 880 Spektren von 413 *Apo-Ident*-Kunden aus 226 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 220 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Menthol	11C01-N01	1
Caelo	Menthol	11202901	1
Euro OTC	Menthol	1111020-01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Menthol	11202910	1
Caelo	Menthol	11202910	5
Euro OTC	Menthol	1204036-01	8
Fagron	Menthol	12Cos-N03	1
Finze	Menthol	9221710	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Menthol	12020402	1
Fagron	Menthol	12D23-N06	4
Caelo	Menthol	12020402	5
Fagron	Menthol	12F01-N14	2
Caelo	Menthol	7111201	1
EuRho	Menthol	2910A-01855	1
Caelo	Menthol	1202041	1
Caelo	Menthol	10008029-02	1
Noweda	Menthol	1204036-01	1
Caelo	Menthol	20200712-2	1
Caelo	Menthol	1204036-01	1
Anzag	Menthol	12/19-N10	1
Sanacorp	Menthol	1204036-01	1
Fagron	Menthol	12G20-N02	3
Euro OTC	Menthol	120-4036-02	2
Fagron	Menthol	12I19-N10	2
Gehe	Menthol	12020411	1
Caelo	Menthol	12020411	8
Euro OTC	Menthol	1204036-02	3
Caesar/Noweda	Menthol	12020403	1
Gehe/ 27.10.12 EuRho	Menthol	11219216	1
Euro OTC	Menthol	120403602	1
Fagron	Menthol	1219-N10	1
Euro OTC	Menthol	696773	1
Fagron	Menthol	12/19-N10	1
Caelo	Menthol	12246205	8
Euro OTC	Menthol	1210017-01	4
Phönix	Menthol	12246204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Menthol	12020411	1
EuRho	Menthol	1204036-02	1
Euro OTC	Menthol	1008029-01	1
Caelo	Menthol	12246204	1
Caelo	Menthol	1/AD1	1
Caelo	Menthol	12020410	1
Caelo	Menthol	25051301	1
Caelo	Menthol	10157615	1
Euro OTC	Menthol	1210017-02	11
Euro OTC	Menthol	1310J-01855	1
Euro OTC	Menthol	1204036-1	1
Fagron	Menthol	11G19-N07	1
Euro OTC	Menthol	1105028-01	1
Fagron	Menthol	13D16-N09	7
Frey*Lau GmbH	Menthol	1305010-01	1
Fagron	Menthol	12C05-N03	1
Caelo	Menthol	13103901	24
Caelo	Menthol	130501001	1
Caelo	Menthol	750137	1
Caelo	Menthol	IntCh311052	1
Sanacorp	Menthol	1210017-01	1
Euro OTC	Menthol	1305010-01	7
Fagron	Menthol	13O16-N09	1
Caelo	Menthol	12246203	1
Euro OTC	Menthol	721123	1
Europharm	Menthol	130501-01	1
Caelo	Menthol	12246211	3
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Menthol	13103901	1
AHD	Menthol	1305010-01	1
Gehe	Menthol	13D16-N09	1
Caelo	Menthol	72173258	1
Caelo	Menthol	13159105	19
Caelo	Menthol	1320260	2
Caelo	Menthol	13159104	4
Fagron	Menthol	13D16-N090631/1300	1
Fagron	Menthol	13G09-N090204/520	1
Caelo	Menthol	13G09-N09	1
Caesar/Noweda	Menthol	12246211	1
Sanacorp	Menthol	13103901	1
Euro OTC	Menthol	PM14	1
Caelo	Menthol	314Q01855	1
Caelo	Menthol	29121103	1
Sanacorp	Menthol	1305010-01	1
Caelo	Menthol	687711	1
Caelo	Menthol	3912A-01855	1
Phoenix	Menthol	750137	1
Phönix	Menthol	13159105	1
Euro OTC	Menthol	1305010-02	5
Fagron	Menthol	13G09-N09	1
Alliance Health 14.04..14	Menthol	1305010-02	1
Phoenix 15.04.2014	Menthol	12246211	1
Caelo	Menthol	25041402	1
Caelo	Menthol	13159110	2
Fagron	Menthol	13J21-N04	2
Caelo	Menthol	19051401	1
Caelo	Menthol	13377404	15
Caelo	Menthol	13377402	3
Euro OTC	Menthol	130501002	1
Euro OTC	Menthol	807862	1
Euro OTC	Menthol	140302201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Menthol	1002019-03	1
Euro OTC	Menthol	1403022-01	2
Caelo	Menthol	13377408	2
Caelo	Menthol	11091405	1
Caelo	Menthol	13377409	9
Euro OTC	Menthol	6102014B	1
Phoenix	Menthol	1403022-02	1
Caelo	Menthol	13377407	2
Euro OTC	Menthol	1403022-02	9
Euro OTC	Menthol	14030222-02	1
Euro OTC	Menthol	1410004-01	14
Caelo	Menthol	1410004-01	2
Caelo	Menthol	1403022-01	1
Caelo	Menthol	13377413	1
Caelo	Menthol	13377412	3
Euro OTC	Menthol	140322-01	1
Caelo	Menthol	814A-01855	1
Caelo	Menthol	14183004	13
Euro OTC	Menthol	141000401	1
Caelo	Menthol	1403022-02	1
Gehe	Menthol	13377412	1
Sanacorp	Menthol	6/AKD3	1
Euro OTC	Menthol	1410004-02	8
Caelo	Menthol	14183012	3
Caelo	Menthol	14183008	3
Fagron	Menthol	14H29-M02	9
Imhof	Menthol	15-5401	1
Caelo	Menthol	13103802	1
Caelo	Menthol		2
Fagron	Menthol	14H29-M04	1
Andreas Imhof	Menthol	8052015	1
Caelo	Menthol	14183011	1
Caelo	Menthol	14183017	3
Caelo	Menthol	15076101	7
Euro OTC	Menthol	1502006-01	16
Caelo	Menthol	14183014	2
Caelo	Menthol	14183006	1
Caelo	Menthol	14183020	1
Caelo	Menthol	1410004-02	1
Euro OTC	Menthol	150200601	1
Fagron	Menthol	15076101	1
Euro OTC	Menthol	1502006-02	16
Caelo	Menthol	15076113	7
VDL; 9.23EUR; 28.09.15	Menthol	15076113	1
Phönix Gotha	Menthol	1410004-01	1
Caelo	Menthol	15076106	9
Euro OTC	Menthol	858607	1
Fagron	Menthol	778301	1
Caelo	Menthol	15076115	2
Euro OTC	Menthol	15020006-02	1
Caelo	Menthol	15076104	1
Fagron	Menthol	14100041-01	1
Caelo	Menthol	515M-01855	1
Caelo	Menthol	15076112	10
Noweda	Menthol	1410004-01	1
Fagron	Menthol	858607	1
Gehe	Menthol	1502006-02	1
EuRho	Menthol	1305010-01	1
Caesar&Loretz,Phönix	Menthol	15076106	1
Caelo	Menthol	1507601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Retest	Menthol	1305010-02	1
Caelo	Menthol	15076215	1
Fagron	Menthol	750137	1
Caelo	Menthol	15363805	8
Euro OTC	Menthol	1502006	1
Caelo	Menthol	15363804	9
Euro OTC	Menthol	1509045	2
Caesar/Noweda	Menthol	15076111	2
Frey+Lau GmbH	Menthol	1509045-02	1
Euro OTC	Menthol	1509045-02	9
Fagron	Menthol	1509045-03	1
Euro OTC	Menthol	1509045-03	8
Euro OTC	Menthol	1509045-01	4
Frey & Lau GmbH/Noweda	Menthol	1509045-03	2
Euro OTC	Menthol	150904502	1
Apo-ident	Menthol	1509045-03	1
EuRho	Menthol	915A-01855	1
Caelo	Menthol	15363803	2
Caelo	Menthol	15076219	1
Euro OTC	Menthol	1603024-01	34
Caelo	Menthol	930716	1
Frey+Lau	Menthol	926636	1
Caelo	Menthol	1509045-03	1
Noweda	Menthol	15363809	1
Sanacorp WE:02.09.16 ...	Menthol	15363809	1
Caelo	Menthol	1603024-01	3
Caelo	Menthol	15363809	6
phönix	Menthol	15363805	1
Caelo	Menthol	160719M	1
Caelo	Menthol	15363810	11
Euro OTC	Menthol	1603021-01	1
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286205	2
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286207	1
WE:Sanacorp 03.11.2016 ...	Menthol	15363810	1
Caelo	Menthol	16095602	2
Gehe	Menthol	16095602	1
Caelo	Menthol	15286205	1
Caelo	Menthol	15363815	12
Caelo	Menthol	161202M/15076111	1
Caelo	Menthol	5315I-01855	1
Euro OTC	Menthol	1608012-01	19
Euro OTC	Menthol	1602024-01	1
Frey+Lau GmbH	Menthol	1603024-01	1
Caelo	Menthol	16095606	13
Caelo	Menthol	16095603	3
Caesar & Loretz	Menthol	15363809	1
L12	Menthol	1603024-01	1
Ichthyol / Phoenix	Menthol	16095603	1
Euro OTC	Menthol	1608012-12	1
Caelo	Menthol	1536815	1
Caelo	Menthol	16098614	1
Euro OTC	Menthol	25021709	1
Caelo	Menthol	1608012-02	3
Caelo	Menthol	15286212	1
Caelo	Menthol	15286209	1
EuRho	Menthol	1603024-01	1
Euro OTC	Menthol	1608012-02	13
Euro OTC	Menthol	160801201	2
Caelo	Menthol	16095614	9
Euro OTC	Menthol	1701014-01	12

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	1701014-01	1
Caelo	Menthol	16095604	1
Euro OTC	Menthol	20116	1
Caelo	Menthol	16095613	11
Caelo	Menthol	15286216	1
Euro OTC	Menthol	1701014-02	16
Euro OTC	Menthol	170101402	3
Fagron	Menthol	1701014-02	1
Kehr	Menthol	16095613	1
Euro OTC	Menthol	170101401	1
Caelo	Menthol	16095609	1
Sanacorp	Menthol	16095613	1
Euro OTC	Menthol	16095614	1
Caelo	Menthol	16095619	11
EuRho	Menthol	1701014-02	1
Finteler Apotheke	Menthol	16095614	1
Caelo	Menthol	170822M/16095616	1
Sanacorp	Menthol	16095619	1
Caelo	Menthol	2416	1
EuRho/Alliance	Menthol	1701014-01	1
Caelo	Menthol	16095616	1
Phoenix	Menthol	16095617	1
Caelo	Menthol	1705022-01	5
Caelo	Menthol	170101402	1
Euro Ph. / Gehe	Menthol	1701014-02	1
Caelo	Menthol	1701014-02	2
Euro OTC	Menthol	1608012-1	1
Euro OTC	Menthol	973192	1
Fiebig	Menthol	1705022-01	1
Caelo	Menthol	17078004	1
Caelo	Menthol	15076118	1
beyvers	Menthol	16095613	1
Noweda	Menthol	1701014-02	1
Eurho	Menthol	170502201	1
Gehe	Menthol	1705022-01	1
Caelo	Menthol	16095620	5
L10	Menthol	1705022-01	1
Caeolo/Gehe	Menthol	16096619	1
Caelo	Menthol	5117A-01855	1
Euro OTC	Menthol	18121718	1
Caelo	Menthol	160956	1
Euro OTC	Menthol	1705022-01	16
Caelo	Menthol	17188903	13
Phoenix	Menthol	16095625	1
Caelo	Menthol	62470307	1
Euro OTC	Menthol	1705022	1
Euro OTC	Menthol	1705022011	1
Fagron	Menthol	16L20T04044769	1
Anzag	Menthol	16L20-T04-044769	1
Euro OTC	Menthol	1701014-2	1
Euro OTC	Menthol	1001505	2
Caelo	Menthol	171889035483	1
Phoenix/Cealo	Menthol	1509045-01/4116F-018	1
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	8
EuRho	Menthol	1705022-01	2
Caelo	Menthol	17188906	2
Caelo	Menthol	17078006	1
Kehr	Menthol	16095620	1
Noweda	Menthol	17188904	1
Fagron	Menthol	16L20-To4	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	17188904	9
Euro OTC	Menthol	1802003-01	15
Euro OTC	Menthol	170502201	2
L12	Menthol	1802003-01	1
GEHE	Menthol	16L20-T04-044769	1
Caelo	Menthol	160956217188904	1
Caelo	Menthol	170502201	1
Caelo	Menthol	17328803	2
Fagron	Menthol	976035	1
Caelo	Menthol	16081805	1
Cealo	Menthol	1705022-01	1
Euro OTC	Menthol	1802003/01	1
Caelo	Menthol	19091805	1
Fagron	Menthol	16L20-T04-053177	2
Euro OTC	Menthol	180200301	2
Caelo	Menthol	1046973	1
Caelo	Menthol	16L20-T04-053177	1
Sanacorp	Menthol	17328804	1
Phonix	Menthol	1802003-01	1
Caelo	Menthol	17328804	8
Caelo	Menthol	17351505	2
Caelo	Menthol	90(17328804)	1
Caelo	Menthol	1738804	1
Caelo	Menthol	1802003-01	2
Caelo	Menthol	18128007	1
Fagron	Menthol	1807044-01	1
Caelo	Menthol	18128009	5
Gehe	Menthol	1802003-01	1
EuRho	Menthol	1046973	1
Euro OTC	Menthol	16L20-T04-053177	1
Euro OTC	Menthol	1807044-01	4
Caelo	Menthol	91(18128009)	1
Fagron	Menthol	18G02-T30-062159	5
Euro OTC	Menthol	180704401	1
Caelo	Menthol	18152205	1
Nachprüfung	Menthol	123456	1
Caelo	Menthol	18128015	3
L12	Menthol	1807044-01	1
AHD	Menthol	18128014	1
Euro OTC	Menthol	1807044-02	1
Bombastus	Menthol	18128015	1
Caelo	Menthol	92(18128015)	1
Fagron	Menthol	18L04-T06-65445	1

- 92 029 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 608 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Menthol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richti-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	362	3	107 884
Typ B	0	374	21	110 593
Typ C	0	847	33	92 029

Die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	99,1781 % (> 98,3562 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	94,6835 % (> 93,9241 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,2500 % (> 95,9091 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22657	22657	0,00	81,74
22825	22825	0,00	76,01
24690	22825	3,45	76,22
21443	24233	1,83	75,99
21601	21932	3,10	75,85
21932	21932	0,00	79,27
23596	22825	1,75	74,74
24233	24233	0,00	78,89

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mepivacainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20710-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mepivacainhydrochlorid; Mepivacaini hydrochloridum; Mepivacainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Mepivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mepivacainhydroc…	12A20-N12	20710	40	1401555
Fagron	Mepivacainhydroc…	13L04-B07-297077	21672	60	AR-15-FG-007876-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 149 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Mepivacainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	`15I16-B01-322906`	`23212`	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12F20-N07	1
Caelo	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12E31-B40-305570	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01	1

- 92 903 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mepivacainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	108 149
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	6	0	92 903

Die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20710	20710	0,00	25,04
21672	21672	0,00	24,60

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mesalazin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21772-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mesalazin; 5-Aminosalicylsäure; Mesalazinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Mesalazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21772	60	AR-15-FG-011819-01
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21887	60	20140923
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356	60	20150827

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mesalazin	1602005	22518	40	20160218*
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	22925	40	20160218
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	22929	40	20161128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 949 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Mesalazin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1611019	22872	40
Fagron	Mesalazin	17A17-B03-336444	23934	40
Euro OTC	Mesalazin	1902013	24477	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	1
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	2
Euro OTC	Mesalazin	1602005-02	3
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	24

- 92 879 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mesalazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	107 949
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	27	3	92 879

Die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	90,0000 % (> 80,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22356	22518	3,25	50,59
22929	22518	5,20	48,86
21772	21772	0,00	40,62
21887	21772	7,62	42,78
22925	22518	1,21	53,20
22518	22518	0,00	52,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metamizol-Natrium-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22634-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metamizol-Natrium-Monohydrat; Metamizolum natricum monohydricum; Novaminsulfon

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Metamizol-Natrium-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metamizol-Natriu…	161610	22634	40	20160714*
Caelo	Metamizol-Natriu…	15362816	22666	40	20151106

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 169 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	15362815	22726	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	161610	23313	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	170584	23924	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metamizol-Natrium-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	108 169
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22634	22634	0,00	54,89
22666	22634	4,74	54,30

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methacholiniumchlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20733-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methacholiniumchlorid; Methacholinchlorid; Methacholinii chloridum; Methacholinium chloratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methacholiniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methacholiniumch…	12F01-N04	20733	60	1403251
Caelo	Methacholiniumch…	13260303	21251	40	20130827
Caelo	Methacholiniumch…	13260303	21592	60	20130827

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methacholiniumch…	162293	22635	40	20160815*
Caelo	Methacholiniumch…	16229304	22661	40	20160815
Caelo	Methacholiniumch…	16229301	22662	40	20160815
Fagron	Methacholiniumch…	16L20-B01-329966	22976	40	20170123
Fagron	Methacholiniumch…	16L20-B01-329968	22977	40	20170123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 600 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21590	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23624	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	24287	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	162293	22635SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229304	22661SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229301	22662SI	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329966	22976SI	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	22977SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 388 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methacholiniumchlorid	13G10-N05	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13/13-N03	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296210	1
anzag 18.12.14 25,19	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296209	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	24061503	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14K20-B03-300973	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	10031504	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315523	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	312160	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315831	1
L12	Methacholiniumchlorid	16329901	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329970	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334377	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13121712	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334378	1
Phoenix/Cealo	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	1
Caelo	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334377	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	4

- 92 883 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 810 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methacholiniumchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	598	2	110 388
Typ C	0	26	0	92 883

Die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,6667 % (> 99,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 76,9231 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20733	20733	0,00	68,42
21251	20733	5,62	69,06
22661	20733	7,21	71,21
22976	20733	4,27	66,05
22977	20733	6,90	70,48
21592	20733	7,88	64,06
22635	22635	0,00	77,04
22662	22635	7,81	75,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methionin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20971-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methionin; DL-Methionin; L-Methionin; Methioninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methionin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methionin	`12K01-N03`	`20971`	40	`1402432`
Euro OTC	Methionin	`L1404041-01`	`21751`	60	`20140508`
Fagron	Methionin	`13L19-B36-295115`	`21786`	60	`20140108`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methionin	1602012	22368	60	20160219*
Caelo	Methionin	15404102	22727	40	AR-17-FG-000285-02
Caelo	Methionin	16274007	23258	40	20161014

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 949 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methionin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Methionin	1609024	22787	40
Euro OTC	Methionin	1703042	23126	40
Euro OTC	Methionin	1710008	23777	40
Caelo	Methionin	190211	24513	40
Euro OTC	Methionin	1904012	24674	40
Euro OTC	Methionin	1909004	24851	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methionin	`13G09-N02`	1
Fagron	Methionin	`15A15-B08-307753`	1
Euro OTC	Methionin	`1602012-01`	1
Caelo	Methionin	`16274002`	1
Caelo	Methionin	`17257502`	1

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	107 949
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	5	0	92 904

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20971	20971	0,00	72,29
21751	22368	3,41	70,38
21786	22368	4,38	71,51
22727	22727	0,00	44,97
23258	22727	3,18	45,29
22368	22368	0,00	69,09

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methoxsalen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20233-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methoxsalen; Ammoidin; Methoxsalenum; Xanthotoxin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methoxsalen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555	60	20130805
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862	60	20150706*
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785	40	20160913*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165	40	20151124
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167	40	20160415
Caelo	Methoxsalen	170781	23333	40	20170427*
Caelo	Methoxsalen	170781	23346	40	20170427*
Fagron	Methoxsalen	18A12-B50-355102	24697	40	20181112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 470 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166	40
Euro OTC	Methoxsalen	1802021	24070	40
Caelo	Methoxsalen	191960	24760	40
Euro OTC	Methoxsalen	1904009	24774	40
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555SI	55
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862SI	45
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785SI	34
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165SI	30
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166SI	33
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167SI	37
Caelo	Methoxsalen	170781	23333SI	40
Caelo	Methoxsalen	170781	23346SI	36

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 518 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 167 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methoxsalen	1104010-01	1
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	1
Fagron	Methoxsalen	11f21-n02	1
Noweda	Methoxsalen	11D07-N16	2
EuRho	Methoxsalen	1104010-01	1
Fagron	Methoxsalen	11D07-N16	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP1011024-01M	1
Fagron	Methoxsalen	12E02-N05	2
Euro OTC	Methoxsalen	1209015-01	4
Say Phytoceut. Ltd	Methoxsalen	1209015-01	3
Euro OTC	Methoxsalen	1203009-01	1
Fagron	Methoxsalen	2111A-03262	2
Nachprüfung	Methoxsalen	4211Q-03262	1
Caelo	Methoxsalen	11376413	2
Euro OTC	Methoxsalen	120901501	1
Fagron	Methoxsalen	MS01/13-14	1
Fagron	Methoxsalen	12G02-N14	1
PHOENIX 18.02.14	Methoxsalen	1306041-01	2
Euro OTC	Methoxsalen	1306041-01	3
Audor Pharma	Methoxsalen	1203009M	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296501	2
Fagron	Methoxsalen	14f06-b05-296500	1
Phoenix	Methoxsalen	14F06-B05-296502	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296500	1
Caelo	Methoxsalen	1409003-01	5
Caelo	Methoxsalen	14F06-B05-296501	1
Caelo	Methoxsalen	1409003-02	1
Euro OTC	Methoxsalen	140900302	1
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-01	4
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-301978	1
Caelo	Methoxsalen	11376433	1
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-02	2
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-01	11
Caelo	Methoxsalen	1136428	1
Caelo	Methoxsalen	11376420	1
Caelo	Methoxsalen	1503009-01	2
Caelo	Methoxsalen	15099802	1
Herbal Creations/Caesar…	Methoxsalen	15244205	1
Phytoceut.Ltd	Methoxsalen	1503009-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbal Creations/Caesar…	Methoxsalen	15244203	1
Euroo	Methoxsalen	1503009-01	1
Noweda	Methoxsalen	140900302	1
Fagron	Methoxsalen	15C10-B99-306266	1
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-02	7
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-01	15
Caelo	Methoxsalen	16/079/M	1
Caelo	Methoxsalen	15244204	3
AHD	Methoxsalen	15244204	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP15244213M	6
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-309644	1
Caelo	Methoxsalen	15244209	1
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-02	7
Herbal creations/Caesar…	Methoxsalen	15244208	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-318166	5
Herbal creations/Caesar…	Methoxsalen	15244212	1
Audor Pharma	Methoxsalen	15244213	1
Caelo	Methoxsalen	15244205	2
Audor Pharma	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	6
Caelo	Methoxsalen	15244216	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-01	2
Euro OTC	Methoxsalen	160801902	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-316262	1
Herbal Creations	Methoxsalen	1608019-01	1
Anzag	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	1
Caelo	Methoxsalen	17078101	1
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-02	7
Caelo	Methoxsalen	15244211	1
Caelo	Methoxsalen	17078108	1
Euro/Phönix	Methoxsalen	1608019-02	1
Euro OTC	Methoxsalen	1802021-01	5
AHD	Methoxsalen	16103019	1
AHD	Methoxsalen	1608019-02	1
AHD	Methoxsalen	17078108	2
AHD	Methoxsalen	17078101	1
Caelo	Methoxsalen	1802021-01	1
Fagron	Methoxsalen	21111814	1

- 92 742 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 771 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methoxsalen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	396	74	110 518
Typ C	0	167	0	92 742

Die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	84,2553 % (> 83,6170 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 96,4072 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21555	21862	4,85	69,96
21862	21862	0,00	69,49
22785	22785	0,00	69,90
23165	23333	4,34	66,17
23167	23333	2,43	63,67
23333	23333	0,00	63,42
23346	23346	0,00	60,03
24697	22785	5,75	68,20

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20345-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas; Methylium parahydroxybenzoicum; Nipagin® M

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methyl-4-hydroxy…	11090034	20693	40	20110428
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy…	1205025-01	20697	40	20120601

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy…	1601037	22305	60	20160119*
Fagron	Methyl-4-hydroxy…	14L30-T01-018345	23223	40	20150309
Caelo	Methyl-4-hydroxy…	181769	24223	40	20180824*
Fagron	Methyl-4-hydroxy…	19B05-T03-062158	24588	40	20190228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	21439	60
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	23216	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	171581	23317	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005	23703	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009	24148	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1902025	24568	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302	24711	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1909009	24852	40

- 110 648 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 224 Spektren von 165 *Apo-Ident*-Kunden aus 85 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	4
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090020	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1108211930	1
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat	100912PML01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	111003301	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	172620	1
Anzag	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	7
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12H02-N08	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	9011303	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345120	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01930	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13B25-N03	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345103	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	20111125-1	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13E27-N09	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13081308	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251611	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	5
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18-N01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251605	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251619	1
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090003	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1009022-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2606022	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat		1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1251624	1
phönix 4.12.2013	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011/01	1
Phönix 14.01.2014	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	290114PML01	1
Bombastus	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	9
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268802	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	6091402	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268803	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-02	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4312I-01930	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GATT-KOLLER/PHOENIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	6112/01142814	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268819	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268815	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	2AKD3	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120208	5
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1502009-01	8
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01930	1
Caesar&loretz,Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	140600501	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	7
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12081502	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1406005-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063802	6
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-01	10
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15222203	4
EuRho	Methyl-4-hydroxybenzoat	110403101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	12
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	4
Caesar/Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063813	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063818	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	4
PHÖNIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	280903701	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819/1210217	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444911	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444913	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-02	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256103	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444916	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444905	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256104	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	15
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	4
Cealo/Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256104	1
Sanacorp E.K :2,76 - ...	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	1
L30	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	2
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	3
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	1
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1758101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343013	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176903	3
Gatt-Koller	Methyl-4-hydroxybenzoat	1803308	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	EA2781	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176910	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 685 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 746 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	340	0	110 648
Typ C	0	222	2	92 685

Die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,1071 % (> 97,7679 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20693	24223	5,24	56,85
20697	24223	5,27	56,71
22305	22305	0,00	55,28
23223	22305	6,86	54,45
24223	24223	0,00	56,22
24588	22305	9,22	53,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methylcellulosen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20705-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hypromellose 4000; Hypromellose E4M Prem; Hypromellosum E4M Prem; Methocel E4M®; Methylcellulose; Methylcellulose A4C Prem; Methylcellulose Typ 400; Methylcellulosum; Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem; Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methylcellulosen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	20705	40	1402447

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20919	40	1402056
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20931	40	20130529
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570	60	20130517
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	21702	45	20141217
Caelo	Methylcellulose	160602	22457	60	20160323*
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	22609	40	20150727
Fagron	Methylcellulose	15H04-B07-331291	23224	40	20150824

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 365 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 884 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 387 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methylcellulosen*.

- 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	Hypromellose 4000	162244	22757	40
Caelo	Hypromellose 4000	171150	23284	40
Caelo	Methylcellulose	171704	23627	40
Caelo	Hypromellose 4000	190696	24516	40
Caelo	Methylcellulose	183318	24560	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 793 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 390 Spektren von 213 *Apo-Ident*-Kunden aus 139 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 136 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylcellulose	12044903	2
Euro OTC	Methylcellulose	10247609	1
Caelo	Methylcellulose	10247604	1
Caelo	Methylcellulose	12044907	1
Caelo	Methylcellulose	12044918	2
Caelo	Methylcellulose	12044917	1
Caelo	Methylcellulose	12044927	6
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	12044922	1
Caelo	Methylcellulose	13130104	5
Caelo	Methylcellulose	12044922	2
Caelo	Methylcellulose	12044931	2
Caelo	Methylcellulose	13130109	5
Caelo	Methylcellulose	13021401	1
Caelo	Methylcellulose	20021401	1
Caelo	Methylcellulose	13130115	6
Fagron	Methylcellulose	12H06-N06	2
Fagron	Methylcellulose	13E02-B03-290531	1
Caelo	Methylcellulose	13130121	3
Fagron	Methylcellulose	13/26-N04	1
Caelo	Methylcellulose	5081404	1
Fagron	Methylcellulose	131301(09)	1
Caelo	Methylcellulose	14197502	6
Caelo	Methylcellulose	14197514	7
Caelo	Methylcellulose	14197513	1
Caelo	Methylcellulose	15179602	11
Euro OTC	Methylcellulose	15179602	1
Fagron	Methylcellulose	15G08B14314845	1
Caelo	Methylcellulose	15179605	7
Caelo	Methylcellulose	16060206	12
Caelo	Methylcellulose	16060210	10
Caelo	Methylcellulose	16060202	1
Euro OTC	Methylcellulose	16284003	1
Caelo	Methylcellulose	16284003	3
Gehe	Methylcellulose	16284003	1
Caelo	Methylcellulose	16284006	6
Caelo	Methylcellulose	1628404	1
L12	Methylcellulose	16284003	1
Phoenix/Cealo	Methylcellulose	17170404	1
Caelo	Methylcellulose	16284004	1
Sanacorp	Methylcellulose	1717405	1
Caelo	Methylcellulose	17170405	3
Caelo	Methylcellulose	18045101	3
Bombastus	Methylcellulose	17170405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L12	Methylcellulose	17170405	1
Caelo	Methylcellulose	18045107	1
Gatt-Koller	Methylcellulose	18045107	1
Caelo	Methylcellulose	18045114	2
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	18331803	1
Caelo	Methylcellulose	18331803	1
Fagron	Hypromellose 4000	12A30-N02	3
Caelo	Hypromellose 4000	12098702	1
Fagron	Hypromellose 4000	20110612-2	1
Fagron	Hypromellose 4000	10G09-N03	1
Caelo	Hypromellose 4000	12215504	2
Gehe / 26.10.12 Fragon	Hypromellose 4000	9D30-N05	1
Fagron	Hypromellose 4000	12E02-N03	3
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Caelo	Hypromellose 4000	12215505	1
Caelo	Hypromellose 4000	13100304	2
Fagron	Hypromellose 4000	ZH19012N12	1
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155004	10
Caelo	Hypromellose 4000	13d03-n03	1
Fagron	Hypromellose 4000	12H20-N05	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155002	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03-N03	7
Fagron	Hypromellose 4000	1A01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	13h09-m04	1
Fagron	Hypromellose 4000	12D03-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	YI16012N11	1
Alliance Health 27.12.2...	Hypromellose 4000	13D03-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13H09-N04	9
Fagron	Hypromellose 4000	1J31012N11	3
Noweda	Hypromellose 4000	1315505	1
Phonix	Hypromellose 4000	13H09-N04	1
Fagron	Hypromellose 4000	13E02-B03-290531	2
Phoenix	Hypromellose 4000	13E02-B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	1K01012N11	1
Gatt-Koller / Phoenix	Hypromellose 4000	14C05-B03-291647	2
Fagron	Hypromellose 4000	13E02-B03-290532	1
Fagron	Hypromellose 4000	2H12012N12	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03	1
Phoenix	Hypromellose 4000	14c05-b03-294708	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	4
Caelo	Hypromellose 4000	12239502	1
Fagron	Hypromellose 4000	700182-0001	2
Fagron	Hypromellose 4000	14c05-B03-294708	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294711	1
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	3
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296851	1
DOW Chemical Company Mi...	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Caelo	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C-05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302118	6
Phönix Gotha	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	5
Caelo	Hypromellose 4000	14338802	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11	3
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302121	1
Nachprüfung 2609	Hypromellose 4000	11H26-N01	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302119	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose 4000	14g02-b11-302118	2
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05	1
Caelo	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	8
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-310845	2
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08B14314185	2
Fagron	Hypromellose 4000	3G08012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-314845	1
Gehe	Hypromellose 4000	14G02-B11	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	5
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318276	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
FRAGON/Poenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-18276	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318531	8
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Fagron	Hypromellose 4000	16B-16-B07-321327	1
Caelo	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Jenne	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Caelo	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	3
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321579	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224401	6
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224403	13
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321328	1
Phönix	Hypromellose 4000	16224403	1
Caelo	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Fagron	Hypromellose 4000	16B16B07	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-323114	3
Caelo	Hypromellose 4000	16224406	2
L12	Hypromellose 4000	16224406	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224407	6
Fagron	Hypromellose 4000	16H23-B02-332066	6
Caelo	Hypromellose 4000	16224409	3
Caelo	Hypromellose 4000	16224404	1
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	1
Caelo	Hypromellose 4000	17115005	14
Caelo	Hypromellose 4000	16224408	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-325280	2
L12	Hypromellose 4000	17115008	1
Caelo	Hypromellose 4000	180215H/17115004	1
Caelo	Hypromellose 4000	171150085501	1
Fagron	Hypromellose 4000	325994	1
Caelo	Hypromellose 4000	17115008	4
Kehr	Hypromellose 4000	17115005	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132101	7
Caelo	Hypromellose 4000	17132101	1
Fagron	Hypromellose 4000	17115005	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132102	2
Cealo/Gehe	Hypromellose 4000	18132101	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132105	6
Fragon/Phoenix	Hypromellose 4000	18D04-b03-349970	1
Fagron	Hypromellose 4000	349970	1
Caelo	Hypromellose 4000	5121818	1
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03	2
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-350745	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132109	3
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-352746	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132111	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hypromellose 4000	19069601	2
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-35144	1
Fagron	Hypromellose 4000	18A17-B04-346208	1

- 92 519 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 691 Chargen von 696 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcellulosen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	365	0	107 884
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	375	15	92 519

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3562 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,1538 % (> 95,3846 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20919	20919	0,00	39,91
20931	20919	2,55	36,45
21702	20919	9,17	41,66
22457	22457	0,00	30,42
23224	20705	5,30	26,95
22609	20705	10,25	26,45
20705	20705	0,00	27,90
21570	20705	8,37	31,38

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methylcobalamin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20743-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylcobalamin; Mecobalamin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methylcobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	20743	40	1402501
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	21721	60	8778
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	22234	60	20151201*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	22239	60	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	22379	60	20160209*
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006	24072	40	20180420*
Euro OTC	Methylcobalamin	1809001	24311	40	20180925*
Euro OTC	Methylcobalamin	1904002	24775	40	20190806*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methylcobalamin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031	23885	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043-02	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006-01	1

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcobalamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	3	0	92 906

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24072	24072	0,00	15,78
20743	20743	0,00	23,07
22239	22239	0,00	22,75
24311	24311	0,00	20,10
24775	24775	0,00	16,25
22379	22379	0,00	18,02
22234	22234	0,00	15,19
21721	21721	0,00	17,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methylprednisolon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20953-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylprednisolon; Methylprednisolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Methylprednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylprednisolon	`13G19-N05`	`20953`	40	`1402438`
Fagron	Methylprednisolon	`15I04-B05-311572`	`22275`	45	`AR-16-FG-009102-01`
Fagron	Methylprednisolon	`15I04-B05-311572`	`22354`	45	`20151026`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylprednisolon	18E16-B02-B02-358166	24572	40	20180611
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275SI	45	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI	45	20151026

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	20650	40
Fagron	Methylprednisolon	15L15-B01-321887	23229	40
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05-345742	23997	40
Fagron	Methylprednisolon	15L15-B01-321887	23229SI	30
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05-345742	23997SI	40
Fagron	Methylprednisolon	18E16-B02-B02-358166	24572SI	40

- 110 758 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 *Methylprednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	`12D17-N04`	1
Fagron	Methylprednisolon	`18A03-B05`	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylprednisolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	230	0	110 758
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24572	22275	4,81	29,49
22354	22275	2,22	30,83
22275	22275	0,00	30,57
20953	20953	0,00	28,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metoclopramidhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21662-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metoclopramidhydrochlorid; Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat; Metoclopramidi hydrochloridum; Metoclopramidum hydrochloricum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* 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 *Metoclopramidhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metoclopramidhyd…	14193102	21662	60	AR-15-FG-002889-01
Caelo	Metoclopramidhyd…	14193102	21746	60	20140725
Caelo	Metoclopramidhyd…	15421101	23234	40	20160226
Gatt-Koller	Metoclopramidhyd…	20170236	24410	40	20170724

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Metoclopramidhydrochlorid*.

- 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	Metoclopramidhydrochlorid	15421102	23718	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&loretz,Phoenix	Metoclopramidhydrochlorid	14193101	1
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	15227001	15
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	14193101	1
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	3414U-018969	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoclopramidhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	18	0	92 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21662	21662	0,00	50,65
21746	21662	3,78	51,35
23234	21662	5,60	50,90
24410	21662	4,75	52,15

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metoprololtartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21753-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metoprololtartrat; Metoprololi tartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Metoprololtartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Metoprololtartrat	`309905RII`	`21753`	60	`AR-15-FG-006635-01`
Inresa	Metoprololtartrat	`405005RII`	`21805`	60	`20140430`
Fagron	Metoprololtartrat	`16E31-B03-327107`	`22927`	40	`20160627`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22943	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22944	40	20160627
Audor	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	24596	40	20190220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Metoprololtartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Inresa	Metoprololtartrat	405005RIIC	22908	40
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-359370	24825	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 55 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Inresa	Metoprololtartrat	4050005RIIB	1
Th. Geyer	Metoprololtartrat	56392-17-7	1
Antares	Metoprololtartrat	1014Q-07308	1
Inresa	Metoprololtartrat	504005RIIC/29082016	1
Sigma-Aldrich GmbH	Metoprololtartrat	LRAA6905	4
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-325535	1
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	23
Fagro	Metoprololtartrat	16MD000095	1
Sigma Adrich/Alliance H.	Metoprololtartrat	PHR1076	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP00117MT	7
Sidonia	Metoprololtartrat	405005RIIC/09062017	1
Andor	Metoprololtartrat	APMTP0117MT	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTPOC117MT	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-340197	1
Klosterring	Metoprololtartrat	17G03-B09-345301	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-347089	1
Fagron	Metoprololtartrat	17003O5RII	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-350669	1
Caelo	Metoprololtartrat	17G03-B09-351672	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-351672	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	MTP00117MT	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	MTP02218	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	1
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-355911	1

- 92 854 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 806 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoprololtartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	55	0	92 854

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 89,0909 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22944	21753	7,84	53,21
24596	21753	6,56	51,65
21753	21753	0,00	49,72
21805	21753	2,81	48,60
22927	21753	6,42	50,01
22943	21753	3,53	49,17

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metronidazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20001-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metronidazol; Metronidazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* 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 *Metronidazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	`12110410`	`20857`	40	`20120515`
Fagron	Metronidazol	`13D10-N02`	`21212`	40	`20130516`
Euro OTC	Metronidazol	`1212030-02`	`21213`	40	`20130627`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	13095007	21356	40	20130426
Caelo	Metronidazol	13095007	21360	40	20130426
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881	60	20150819*
Caelo	Metronidazol	160892	22472	60	20160413*
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	22835	40	20161013

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metronidazol	13095005	21214	40
Euro OTC	Metronidazol	1609028	22751	40
Euro OTC	Metronidazol	1612013	22917	40
Euro OTC	Metronidazol	1701039	23132	40
Euro OTC	Metronidazol	1707008	23542	30
Euro OTC	Metronidazol	1706022	23550	30
Caelo	Metronidazol	172905	23808	40
Euro OTC	Metronidazol	1802007	23946	40
Euro OTC	Metronidazol	1807039	24203	40
Euro OTC	Metronidazol	1901042	24449	40
Caelo	Metronidazol	190102	24558	40
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355868	24586	40
Euro OTC	Metronidazol	1906012	24766	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 488 Spektren aus insgesamt 2248 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2063 Spektren von 521 *Apo-Ident*-Kunden aus 483 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 467 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	10368310	1
Anzag 21.10.14 EK 2.85	Metronidazol	13095007	1
Caelo	Metronidazol	10112907	1
Caelo	Metronidazol	11319810	2
Gehe	Metronidazol	10368318	1
Spangropharm	Metronidazol	11319818	1
Caelo	Metronidazol	11h11-n03	1
Caelo	Metronidazol	11319816	2
Euro OTC	Metronidazol	1109016-01	1
Caelo	Metronidazol	10368313	1
Caelo	Metronidazol	28061204	1
Caelo	Metronidazol	10368319	1
Caelo	Metronidazol	11319824	2
Caelo	Metronidazol	607211870	1
Fagron	Metronidazol	12F15-N04	7
Caelo	Metronidazol	11319807	1
Caelo	Metronidazol	11319819	1
Caelo	Metronidazol	12110405	8
Noweda	Metronidazol	11319818	1
Caelo	Metronidazol	11319818	2
Euro OTC	Metronidazol	1112028-01	4
Caelo	Metronidazol	12110414	3
Caelo	Metronidazol	11319825	2
Euro OTC	Metronidazol	1109030-01	5
Caelo	Metronidazol	11319823	5
Euro OTC	Metronidazol	1109030-02	1
Noweda	Metronidazol	12110404	1
Noweda	Metronidazol	12G04-N15	1
EuRho	Metronidazol	1109030-02	1
Caelo	Metronidazol	12110412	5
Caesar&loretz,Phoenix	Metronidazol	12110410	1
Caelo	Metronidazol	1112028-01	1
Fagron	Metronidazol	12G04-N15	15
Caelo	Metronidazol	3112M-01870	1
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Caelo	Metronidazol	12110413	4
Anzag	Metronidazol	11373512	1
Caelo	Metronidazol	15121202	1
Euro OTC	Metronidazol	1112028-02	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	12a2o-n18	1
Caelo	Metronidazol	20140612-12	1
Caelo	Metronidazol	12110403	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N03	4
EuRho	Metronidazol	110903002	1
Caelo	Metronidazol	102311870	1
Sanacorp	Metronidazol	12110422	1
Caelo	Metronidazol	12L17-N11	3
Euro OTC	Metronidazol	20111025	1
Caelo	Metronidazol	12110411	5
Caelo	Metronidazol	12110415	4
Caelo	Metronidazol	12110422	15
Euro OTC	Metronidazol	1109030-03	2
Fagron	Metronidazol	12L17N11	1
Caelo	Metronidazol	1109030-01	2
Caelo	Metronidazol	12110421	6
Fagron	Metronidazol	3212E01870	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N11	15
Fagron	Metronidazol	12L17-N16	4
Fagron	Metronidazol	11J07-N07	1
Caelo	Metronidazol	12110105	1
Sanacorp	Metronidazol	12G04-N15	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-01	8
Fagron	Metronidazol	9041303	1
Fagron	Metronidazol	13B06-N03	10
Caelo	Metronidazol	12339501	7
Gehe	Metronidazol	12110422	1
vdl	Metronidazol	12110421	1
Fagron	Metronidazol	12L-N11	1
Gehe	Metronidazol	12110415	1
Caelo	Metronidazol	12339503	6
Caelo	Metronidazol	10368311	1
Caelo	Metronidazol	12110423	1
Caelo	Metronidazol	12339502	18
Noweda	Metronidazol	12339501	1
Euro OTC	Metronidazol	F120017	1
Phönix	Metronidazol	1109030-03	1
Caelo	Metronidazol	12339507	6
Caelo	Metronidazol	1239504	1
Gehe	Metronidazol	1112028-02	1
A.H. 19.02.13 ek: 5,86EUR	Metronidazol	12G04-N15	1
Caelo	Metronidazol	12339504	6
Euro OTC	Metronidazol	700837	1
Caelo	Metronidazol	2071304	1
Caelo	Metronidazol	20121121	1
Caelo	Metronidazol	2813E1870	1
Fagron	Metronidazol	12117-n11	1
Caelo	Metronidazol	12339510	9
Euro OTC	Metronidazol	121001-02	3
Phönix	Metronidazol	12L17-N11	1
Fargon	Metronidazol	13D08-N22	1
Fagron	Metronidazol	13D08N22	1
EuRho	Metronidazol	1212001-02	1
Fagron	Metronidazol	13D08-N22	6
Caelo	Metronidazol	121104085	1
Euro OTC	Metronidazol	1212030-01	3
Caelo	Metronidazol	12339508	4
Caelo	Metronidazol	121203001	2
Euro OTC	Metronidazol	1212001-02	13
Caelo	Metronidazol	2013U-01870	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	13B06N03	1
Caelo	Metronidazol	1201156	1
Caelo	Metronidazol	13095001	10
Caelo	Metronidazol	3947/V04/16	1
Fagron	Metronidazol	20121121	3
Caelo	Metronidazol	12339509	4
Caelo	Metronidazol	12339511	14
Euro OTC	Metronidazol	13B06-N03	1
Caelo	Metronidazol	12359501	1
Caelo	Metronidazol	10368318	1
Caelo	Metronidazol	12339519	12
Phoenix	Metronidazol		1
Alliance Healthcare	Metronidazol	12110415	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Metronidazol	12339511	1
Phönix	Metronidazol	121203001	1
Henry Lamotte	Metronidazol	1212001-02	1
Fagron	Metronidazol	10F23-N05	1
Caelo	Metronidazol	1210411	1
Sanacorp	Metronidazol	12339519	1
Fagron	Metronidazol	11C21-N01	1
Caelo	Metronidazol	14111304	1
Caelo	Metronidazol	12339520	4
Sanacorp	Metronidazol	39AKD15	1
Fagron	Metronidazol	20130906F	4
Fagron	Metronidazol	13J21-N07	34
Fagron	Metronidazol	12D30-N02	1
Phönix	Metronidazol	13J21-N07	1
Fagron	Metronidazol	112356	1
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	7
Caelo	Metronidazol	8012014B	1
Fagron	Metronidazol	PM41	1
Caelo	Metronidazol	12339526	1
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	4
Fagron	Metronidazol	13J21N07	2
Caelo	Metronidazol	39/AKD16	1
Fagron	Metronidazol	12L17N16	1
Caelo	Metronidazol	180512D1	1
Caelo	Metronidazol	13095003	10
Corden Pharma	Metronidazol	1212001-02	2
Euro OTC	Metronidazol	130704201	1
Caelo	Metronidazol	614U1870	1
Alliance Health 23.01.2...	Metronidazol	1212001-02	1
Caelo	Metronidazol	13095005	4
Caelo	Metronidazol	13095002	8
Caelo	Metronidazol	13095004	11
Fagron	Metronidazol	12d30-n03	1
Euro OTC	Metronidazol	1307002-01	11
Caelo	Metronidazol	7031401	1
Caelo	Metronidazol	1212030-21	1
Gehe am 04.02.14	Metronidazol	1212030-01	2
Phoenix	Metronidazol	121203002	1
Euro OTC	Metronidazol	1307042-01	8
Caelo	Metronidazol	13095006	6
Sanacorp	Metronidazol	13095002	1
Caelo	Metronidazol	1307042-01	1
Caelo	Metronidazol	12339521	1
Fagron	Metronidazol	13I10-N03	3
Caelo	Metronidazol	13095007	5
Caelo	Metronidazol	13095012	12
Alliance Health 20.05.2...	Metronidazol	1307042-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Metronidazol		1
Euro OTC	Metronidazol	1308704201	1
Euro OTC	Metronidazol	1307042-02	7
Cealo/Sanacorp	Metronidazol	13095003	1
Noweda	Metronidazol	13095012	1
GEHE 11.06.2014	Metronidazol	1307002-01	1
Caelo	Metronidazol	18071401	1
Caelo	Metronidazol	13095013	13
Caelo	Metronidazol	7071405	1
Fagron	Metronidazol	13/21-N07	1
Caelo	Metronidazol	13095011	3
Fagron	Metronidazol	1414-B02-291237	1
Fagron	Metronidazol	13095002	1
Fagron	Metronidazol	14C14B02	3
Gehe	Metronidazol	1307002-01	1
Fagron	Metronidazol	13j21-n07	2
Caelo	Metronidazol	13095020	5
Caelo	Metronidazol	9715621	1
Caelo	Metronidazol	13214001	13
EuRho	Metronidazol	1406010-01	1
Caelo	Metronidazol	12091403	1
Caelo	Metronidazol	13J21-N07	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291237	8
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD18	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291234	1
Fagron	Metronidazol	13j21-N07	1
Caelo	Metronidazol	27092014A	1
Caelo	Metronidazol	13214002	17
Euro OTC	Metronidazol	1406010-01	19
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291239	6
anzag	Metronidazol	14C14-B02-291276	2
Ichthyol Gesellschaft	Metronidazol	13095005	1
Caelo	Metronidazol	1307002	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02	4
Fagron	Metronidazol	14c14b02291276	1
Kuerzel	Metronidazol	1307002-02	1
Caelo	Metronidazol	13095019	7
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291275	4
Caelo	Metronidazol	132140022	1
Caelo	Metronidazol	13214003	11
Fagron	Metronidazol	12f15-n04	1
EuRho/Phönix	Metronidazol	1307002-01	1
Fagron	Metronidazol	20140131F	3
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291238	2
Caelo	Metronidazol	13095017	2
Gehe	Metronidazol	1307002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	140601001	2
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291239	1
Euro OTC	Metronidazol	1407003-01	5
Euro OTC	Metronidazol		2
Caelo	Metronidazol	13214009	7
Fagron	Metronidazol	14C14-Bo2-291276	1
Caelo	Metronidazol	13095018	6
Caelo	Metronidazol	23011504	1
Fagron	Metronidazol	20140131f	1
Fagron	Metronidazol	14C14B02-291276	2
Caelo	Metronidazol	2022015B	1
Caelo	Metronidazol	1307002-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	13214010	4
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291276	1
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291275	1
Caelo	Metronidazol	13214014	9
Euro OTC	Metronidazol	1307002-02	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291241	1
Caelo	Metronidazol	13214012	3
Sanacorp 02.03.15	Metronidazol	13214009	1
Caelo	Metronidazol	13214011	1
Caelo	Metronidazol	13214016	2
Euro OTC	Metronidazol	1412016-01	13
Caelo	Metronidazol	13214017	3
Gehe01/2018	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
Euro OTC	Metronidazol	1407003	1
Fagron	Metronidazol	172939-B01-295547	1
Gehe	Metronidazol	1407003-01	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B291237	1
Caelo	Metronidazol	13041503	1
Euro OTC	Metronidazol	13070002-02	1
Hubei Hongyuan	Metronidazol	140700301	1
Caelo	Metronidazol	1412016-01	4
Phönix	Metronidazol	13214017	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02291238	1
Fagron	Metronidazol	14C14-802-291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-296437	10
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291239	1
Caelo	Metronidazol	13214015	8
Eurho	Metronidazol	1406010-01	1
Anzag;14,21EUR;16.04.15	Metronidazol	13214012	1
Caelo	Metronidazol	1407003-01	1
Caelo	Metronidazol	113214021	1
Caelo	Metronidazol	13214013	1
Caelo	Metronidazol	1321409	1
Caelo	Metronidazol	11F15-N07	1
Euro OTC	Metronidazol	14120601	1
Fargon	Metronidazol	14c14-b02-291238	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-300182	3
Phönix Gotha	Metronidazol	13214017	1
Caelo	Metronidazol	13214019	6
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-295603	1
Fagron	Metronidazol	1220141155F	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294Mg	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD4	1
Caelo	Metronidazol	14B27-B31-291230	1
Euro OTC	Metronidazol	140700301	1
Caelo	Metronidazol	13214024	3
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-2911239	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303295	1
Euro OTC	Metronidazol	15a20-b07-303294	1
Caelo	Metronidazol	14b27-b31-291230	1
Caelo	Metronidazol	14c14-b01-295545	1
Fagron	Metronidazol	14-C14-B02-296437	1
Caelo	Metronidazol	13214018	4
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291235	1
Caelo	Metronidazol	13214025	6
Fagron	Metronidazol	140700301	1
Caelo	Metronidazol	13214021	1
Caelo	Metronidazol	13214029	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Metronidazol	1407003-01	2
Euro OTC	Metronidazol	140700302	2
Fagron	Metronidazol	1412016-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1407003-02	8
Caelo	Metronidazol	12081507	1
Caelo	Metronidazol	15215104	5
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD6	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308196	3
Noweda	Metronidazol	13214025	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-306363	5
Caelo	Metronidazol	15215107	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151015	1
Caelo	Metronidazol	15215108	8
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308525	6
Euro OTC	Metronidazol	1412016-02	20
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303297	1
Caelo	Metronidazol	15215103	4
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308791	3
Fagron	Metronidazol	13/21-N7	2
Caelo	Metronidazol	15215106	5
Fagron	Metronidazol	15A20-B07	1
Gatt-Koller	Metronidazol	606293914	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-01	10
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303293	9
EuroPharma	Metronidazol	141201601	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151515	1
Caelo	Metronidazol	15253001	11
Sanacorp 27.10.15	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01	1
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308196	1
Bombastus	Metronidazol	123Validierung	1
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308791	1
Fischer/Gehe	Metronidazol	15A20-B07-308525	1
ACM	Metronidazol		1
Caelo	Metronidazol	15253003	7
Bombastus	Metronidazol	13214018	1
Fagron	Metronidazol	14c14-B01-295545	1
Caelo	Metronidazol	15253013	9
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03154015	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-01	23
Fagron	Metronidazol	15A20Bo7308196	1
Caelo	Metronidazol	15215105	1
Eurimpharm	Metronidazol	140601001	1
Caelo	Metronidazol	15253002	2
Caelo	Metronidazol	1412016-02	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana…	Metronidazol	15253003	1
Caelo	Metronidazol	15253004	13
Caelo	Metronidazol		5
Caelo	Metronidazol	1523013	1
Caelo	Metronidazol	15253005	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303298	8
Fagron	Metronidazol	141C14-B02-296437	1
Caelo	Metronidazol	15253006	7
Gehe	Metronidazol	1505024-01	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-309058	2
Fagron	Metronidazol	15A20B07308525	1
Fagron	Metronidazol	15A20/B07-303298	1
Caelo	Metronidazol	15253011	9
Fagron	Metronidazol	12A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-295548	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312057	4
Caelo	Metronidazol	1523006	1
Caelo	Metronidazol	15253015	10
Fagron	Metronidazol	15A20-B07312057	1
Caelo	Metronidazol	15253013/2016030911	1
Caelo	Metronidazol	15253007	13
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312225	3
AHD	Metronidazol	15253005	1
Caelo	Metronidazol	15253016	11
Euro OTC	Metronidazol	10800401	1
Fagron	Metronidazol	15a20b07303298	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016	1
Caelo	Metronidazol	15253017	12
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-31225	1
Fagron	Metronidazol		1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-02	10
	Metronidazol	15253007	2
Caelo	Metronidazol	15253018	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	15253017	1
EuRho	Metronidazol	1407003-01	1
Phönix	Metronidazol	15253018	1
Euro OTC	Metronidazol	150804-01	1
Caelo	Metronidazol	1525016	1
Caelo	Metronidazol	1523017	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-02	6
Caelo	Metronidazol	15253020	5
Caelo	Metronidazol	16253015	1
Caelo	Metronidazol	15253019	3
Euro OTC	Metronidazol	1508004	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Caelo	Metronidazol	1508004-01	1
Caelo	Metronidazol	15253021	5
Caelo	Metronidazol	15258016	1
Fagron	Metronidazol	15253017	1
Caelo	Metronidazol	15253022	3
Caelo	Metronidazol	15253024	11
Caelo	Metronidazol	1523026	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-03	3
Euro/ Sanacorp	Metronidazol	150800402	1
Caelo	Metronidazol	15253026	18
Euro OTC	Metronidazol	150800401	1
Caelo	Metronidazol	1505024-02	2
Caelo	Metronidazol	15253029	3
Euro OTC	Metronidazol	150502401	1
phönix	Metronidazol	15253026	1
Caelo	Metronidazol	15253027	10
Euro OTC	Metronidazol	150800	1
Noweda	Metronidazol	1505024-03	1
Euro OTC	Metronidazol	300915ME	1
Phoenix	Metronidazol	16089201	1
Fagro	Metronidazol	14C14-B01-295548	1
Caelo	Metronidazol	15253028	9
Caelo	Metronidazol	16089201	4
Caelo	Metronidazol	16089202	9
Bombastus	Metronidazol	15253032	1
Caelo	Metronidazol	16089209	13
Farchemia S.R.L./ Caesa...	Metronidazol	15253032	1
ALH	Metronidazol	1609028-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028-01	24
Caelo	Metronidazol	15253033	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	15253032	10
Fagron	Metronidazol	16D15-B50-324137	2
Caelo	Metronidazol	16089212	14
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326150	6
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326150	3
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326155	1
Caelo	Metronidazol	160902801	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	3
Euro OTC	Metronidazol	1503004-01	1
Gehe	Metronidazol	16H15-B50-326734	1
Fagron	Metronidazol	19119-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	1508004-01	1
Caelo	Metronidazol	16089213	14
Caelo	Metronidazol	10112903	1
Phoenix 12.10.2016 6,63EUR	Metronidazol	15253027	1
EURO / Sanacorp	Metronidazol	160902801	1
Caelo	Metronidazol	1508004-02	1
Euro/Sanacorp	Metronidazol	1609028	1
Farchemia S. r. l.	Metronidazol	1609028-01	1
Caelo	Metronidazol	16089216	5
Caelo	Metronidazol	16089218	8
Caelo	Metronidazol	16089217	8
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326155	2
Euro OTC	Metronidazol	150502402	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04	3
Caelo	Metronidazol	16089215	12
Fagron	Metronidazol	16119-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326151	4
Phönix	Metronidazol	16089212	1
Fagron	Metronidazol	16/19bo4326155	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028-02	9
AHD 03.02.17	Metronidazol	16089212	1
Caelo	Metronidazol	1609028-01	4
Bombastus	Metronidazol	1609028-01	1
Fagron	Metronidazol	16H15-B50-326734	1
Euro/Noweda	Metronidazol	1609028-01	1
Ichthyol/ALH	Metronidazol	1609028-02	1
GEHE	Metronidazol	15253032	1
Fagron	Metronidazol	1619-B04-326155	1
Euro OTC	Metronidazol	1609023-01	1
Noweda/Wepa	Metronidazol	13214017	1
Caelo	Metronidazol	23021713	1
Caelo	Metronidazol	16089219	5
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326152	2
Caelo	Metronidazol	16089215/1140217	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028	2
Caelo	Metronidazol	16089225	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329167	2
Euro OTC	Metronidazol	1606028	1
Euro OTC	Metronidazol	1612013-01	17
Fagron	Metronidazol	160902	1
Anzag	Metronidazol	15253022	1
Caelo	Metronidazol	1619-b04-326150	1
Fagron	Metronidazol	1609028-01	2
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04	1
Caelo	Metronidazol	16089221	4
Fagron	Metronidazol	16J19-B04-326151	1
Caelo	Metronidazol	16089224	3
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326150	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	13214010	1
Caelo	Metronidazol	16089220	14
Caelo	Metronidazol	16089223	3
Ebert-Jacobi	Metronidazol	16089224	1
Caelo	Metronidazol	16I19-B04-329167	1
L30	Metronidazol	16089224	2
Fagron	Metronidazol	16/16-B04-326151	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039-01	38
Euro OTC	Metronidazol	C04-160812	1
Caelo	Metronidazol	16089123	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	16089224	1
Caelo	Metronidazol	16089222	7
Noweda	Metronidazol	160902802	1
Caelo	Metronidazol	16051703	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329167	1
Euro OTC	Metronidazol	161201301	1
Fagron	Metronidazol	1619b04326155	1
GEHE	Metronidazol	16089216	1
EuRho	Metronidazol	1701039-01	1
Farchemia/Phönix	Metronidazol	1609028-02	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326151	2
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326152	1
Caelo	Metronidazol	16089229	9
Caelo	Metronidazol	16089228	10
Fagron	Metronidazol	17/19-304-329168	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329168	3
Apotheke an der Bornhei...	Metronidazol	16089223	1
Caeolo/Phönix	Metronidazol	16089228	1
Fagron	Metronidazol	606/10072017	1
Caelo	Metronidazol	16056235	1
Caelo	Metronidazol	160892365302	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Fagron	Metronidazol	1619B04329161	1
Caelo	Metronidazol	1505024-01	1
Caelo	Metronidazol	16089235	3
Caelo	Metronidazol	17058001	7
Sanacorp	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Caelo	Metronidazol	170580001	2
Klosterring	Metronidazol	16089235	1
Caelo	Metronidazol	16089228-20170818Ma4	1
Caelo	Metronidazol	17058002	5
Caelo	Metronidazol	16089236	2
Delta	Metronidazol	17058001	1
Noweda	Metronidazol	17058005	2
Fagron	Metronidazol	16/19-b04-329168	1
Caelo	Metronidazol	7091714	1
Caelo	Metronidazol	17058005	10
Sanacorp	Metronidazol	17058002	1
Fagron	Metronidazol	1619-B04-326150	1
Caelo	Metronidazol	1612013-01	1
Fagron	Metronidazol	17058003	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329165	1
GEHE	Metronidazol	16089229	1
Caelo	Metronidazol	17058004	4
Caelo	Metronidazol	1701039-01	2
Caelo	Metronidazol	17058003	6
Euro OTC	Metronidazol	1703028-01	1
Gatt-Koller	Metronidazol	3728/11162017	1
Euro OTC	Metronidazol	17058005	1
Caelo	Metronidazol	17058019	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	604081626	2
Apoident,Phönix, 09.11....	Metronidazol	1701039-01	1
Phoenix	Metronidazol	17058002	1
Caelo	Metronidazol	161201301	1
Caelo	Metronidazol	17058012	11
Caelo	Metronidazol	17058013	12
Kehr	Metronidazol	17058003	1
Frago/Noweda	Metronidazol	16I19-B04-329163	1
Fagron	Metronidazol	1612013-01	3
Euro OTC	Metronidazol	16089224	1
Caelo	Metronidazol	170580035444	1
Noweda	Metronidazol	1619-B04-329166	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329161	1
Caelo	Metronidazol	16089231	2
Noweda	Metronidazol	17058013	1
Caelo	Metronidazol	17058012/2231117	1
Phönix	Metronidazol	17058016	1
Gehe	Metronidazol	17058016	1
Caelo	Metronidazol	17058016	13
Caelo	Metronidazol	17058010	7
GEHE	Metronidazol	17058013	1
Fagron	Metronidazol	17058013	1
Caelo	Metronidazol	17058027	5
Sanacorp	Metronidazol	16I19-B04-329160	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329160	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308198	1
Caelo	Metronidazol	17058015	9
Phönix	Metronidazol	17058003	1
Euro OTC	Metronidazol	1612013-02	2
Caelo	Metronidazol	1407003-2	1
Euro OTC	Metronidazol	1707008-01	22
Caelo	Metronidazol	1705801	1
Euro OTC	Metronidazol	169028-01	1
L12	Metronidazol	1609028-02	1
Caelo	Metronidazol	170580123	1
Caelo	Metronidazol	17058017	9
Phoenix	Metronidazol	17058027	1
Phoenix/Cealo	Metronidazol	17058016/0818E-0187	1
Caelo	Metronidazol	17058011	7
Caelo	Metronidazol	17058018	11
Noweda	Metronidazol	1701039-01	1
Fiebig	Metronidazol	17058027	1
Caelo	Metronidazol	17058014	9
Euro OTC	Metronidazol	1701039	1
Caelo	Metronidazol	17058026	11
Caelo	Metronidazol	170580165554	1
Caelo	Metronidazol	17058013-20180404Ma4	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329162	1
Sanacorp	Metronidazol	1707008-01	1
GEHE	Metronidazol	17058015	1
Caelo	Metronidazol	280218010	1
Noweda	Metronidazol	17058014	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329160	1
Sanacorp	Metronidazol	1701039-01	1
Fagron	Metronidazol	605021726	2
Euro OTC	Metronidazol	170103901	1
Bombastus	Metronidazol	18026401	1
Caelo	Metronidazol	17290506	12
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-329160	1
Sanacorp	Metronidazol	17058018	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Metronidazol	17C10-B04-338707	1
Caelo	Metronidazol	1706022-01	2
17270001	Metronidazol	17058026	1
EuRho/Noweda	Metronidazol	180601M1706022-01	1
Caelo	Metronidazol	1061804	2
Caelo	Metronidazol	18026401	5
Caelo	Metronidazol	1707008-01	3
Fagron	Metronidazol	17C10	1
Caelo	Metronidazol	18061803	1
Caelo	Metronidazol	17058013-20180619Ma6	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04	3
Caelo	Metronidazol	17290503	9
Euro OTC	Metronidazol	1706022-01	6
Caelo	Metronidazol	17290515	3
Delta	Metronidazol	17290503	2
Sanacorp	Metronidazol	17C10-B04-346280	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346275	1
GH: ...	Metronidazol	17290503	1
Caelo	Metronidazol	17290509	3
L12	Metronidazol	1609028-01	1
Caelo	Metronidazol	17290507	7
Caelo	Metronidazol	17290512	10
Cealo/Gehe	Metronidazol	17290506	1
Euro OTC	Metronidazol	1707088-01	1
EuRho	Metronidazol	1707008-01	1
Sanacorp	Metronidazol	17290512	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346276	5
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346279	1
Caelo	Metronidazol	172905125723	1
Phonix	Metronidazol	1612013-01	1
Caelo	Metronidazol	1790512	1
L10	Metronidazol	1807039-01	4
Euro OTC	Metronidazol	1807039-01	7
Caelo	Metronidazol	180264001	1
Caelo	Metronidazol	17290504	12
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346277	2
Euro OTC	Metronidazol	170700801	1
Fagron	Metronidazol	48(17C10-B04-346277	1
Euro OTC	Metronidazol	1707008-02	3
Caelo	Metronidazol	17290513	2
Gehe 23.11.18	Metronidazol	1706022-02	1
Caelo	Metronidazol	17290517	16
Euro OTC	Metronidazol	1802007-01	5
Caelo	Metronidazol	17C10-B04-346275	1
Euro OTC	Metronidazol	1706022-02	1
Caelo	Metronidazol	17290518	19
Fiebig	Metronidazol	17290504	1
Sanacorp	Metronidazol	601021826	1
Euro OTC	Metronidazol	176022-01	1
Caelo	Metronidazol	17290519	3
Sanacorp	Metronidazol	17290518	1
Caelo	Metronidazol	1790517	1
Caelo	Metronidazol	19011909	1
Kehr	Metronidazol	17290512	1
Caelo	Metronidazol	17290525	7
Caelo	Metronidazol	17290527	11
Fagron	Metronidazol	17c10-b04-346276	1
Caelo	Metronidazol	1729027	1
EuRho	Metronidazol	1612013-02	5
Caelo	Metronidazol	17290526	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1802007-02	2
EuRho	Metronidazol	1807039-01	1
Caelo	Metronidazol	49(17290526)	1
Euro OTC	Metronidazol	1901042-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010201	1
Caelo	Metronidazol	19010202	2
EuRho	Metronidazol	1802007-02	1
Fagron	Metronidazol	1802007-02	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355865	1
Caelo	Metronidazol	17290532	3
Caelo	Metronidazol	19010201	1
Caelo	Metronidazol	19010203	2
Caelo	Metronidazol	17290533	1

- 90 846 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 355 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metronidazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	500	0	110 488
Typ C	0	2045	18	90 846

Die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,1275 % (> 98,9821 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20857	21881	5,51	73,60
21212	21881	3,14	71,67
21213	21881	2,87	70,89
21356	21881	3,66	72,45
21360	21881	3,00	71,55
21881	21881	0,00	71,18
22472	22472	0,00	71,50
22835	22472	1,91	72,30

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Miconazolnitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20210-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Miconazolnitrat; Miconazoli nitras; Miconazolum nitricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817	100	20130529
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20905	80	20130704

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21350	39	1412250
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21351	40	20131118
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649	60	20130806
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900	60	20150930*
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630	40	20160617*
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-356141	24593	40	20180416

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 499 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 750 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 683 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039	23429	40
Caelo	Miconazolnitrat	172175	23662	30
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020	23775	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028	24071	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1811015	24338	40
Caelo	Miconazolnitrat	182821	24388	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1904032	24601	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875SI	60
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649SI	37
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900SI	53
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522SI	36
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630SI	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671SI	30
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920SI	37

- 110 305 Spektren aus insgesamt 2247 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1127 Spektren von 322 *Apo-Ident*-Kunden aus 268 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 259 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	11104113	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104109	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324902	1
Fagron	Miconazolnitrat	27061202	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	11324904	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324901	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104103	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324905	4
Caelo	Miconazolnitrat	11104114	1
Fagron	Miconazolnitrat	20081201	1
Fagron	Miconazolnitrat	12A16-N02	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324912	2
Fagron	Miconazolnitrat	12H10-N02	4
Fagron	Miconazolnitrat	12/21-M03	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243803	9
Caelo	Miconazolnitrat	12243801	3
Caelo	Miconazolnitrat	11324909	1
Fagron	Miconazolnitrat	12K02-N06	7
Caelo	Miconazolnitrat	11243803	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243801	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243802	4
Fagron	Miconazolnitrat	17011307	1
Caelo	Miconazolnitrat	9177904	1
Caelo	Miconazolnitrat	12k02n06	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243803	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324913	1
Anzag	Miconazolnitrat	12243802	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243805	6
Caesar&Loretz GmbH D-4...	Miconazolnitrat	12243808	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bionorica /Phönix	Miconazolnitrat	12C13B03-279593	1
Anzag	Miconazolnitrat	12374301	3
Caelo	Miconazolnitrat	12243806	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/08/12	2
Caesar&loretz,Phoenix	Miconazolnitrat	12374301	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243808	9
Caelo	Miconazolnitrat	12374301	4
Caelo	Miconazolnitrat	12374307	14
Caelo	Miconazolnitrat		3
Caelo	Miconazolnitrat	1/AD1	1
EUro/AHD	Miconazolnitrat	12243808	1
Caelo	Miconazolnitrat	12374308	6
Caelo	Miconazolnitrat	28051306	1
Caelo	Miconazolnitrat	4061304	1
Caesar und Loretz	Miconazolnitrat	12243805	1
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N08	2
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	6
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09283005	1
AHD	Miconazolnitrat	12374307	1
Caelo	Miconazolnitrat	13D22-N14	1
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N04	2
Caelo	Miconazolnitrat	13185603	10
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	4
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	12374307	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185602	6
Herstellung	Miconazolnitrat	13185602	1
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	2
Caelo	Miconazolnitrat	AKD9	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185611	15
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	11
Fagron	Miconazolnitrat	31101306	1
Fagron	Miconazolnitrat	4111301	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185609	9
Caelo	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287453	1
20; 04.12.13	Miconazolnitrat	13185611	2
Fagron	Miconazolnitrat	1328-N06	1
Phönix	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185610	6
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13185603	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352801	17
Caelo	Miconazolnitrat	411092-2-P	1
Alliance Health 05.02.2...	Miconazolnitrat	13352801	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-01	2
Sanacorp	Miconazolnitrat	13352801	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287486	5
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287487	3
Phoenix	Miconazolnitrat	13185611	1
Fagron	Miconazolnitrat	13H28N06	1
Caelo	Miconazolnitrat	13342801	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	16
Caelo	Miconazolnitrat	13352805	1
Gehe am 29.04.2014	Miconazolnitrat	13352802	4
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291248	6
Caelo	Miconazolnitrat	13185612	5
Sanacorp	Miconazolnitrat		1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287488	1
Phoenix	Miconazolnitrat	13352801	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291249	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291232	4
Caelo	Miconazolnitrat	13352806	11
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13352802	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02	4
Fagron	Miconazolnitrat	14B18B02	1
Caelo	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291250	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	2
Caelo	Miconazolnitrat	14149305	1
Bombastus	Miconazolnitrat	13352806	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149302	15
Caelo	Miconazolnitrat	1419301	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149301	14
Phoenix 21.10.14	Miconazolnitrat	14149301	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06	4
Gehe	Miconazolnitrat	14149301	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	6
Caelo	Miconazolnitrat	1307025-02	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Miconazolnitrat	14149301	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/15/13	1
Caelo	Miconazolnitrat	1122014A	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352811	5
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291247	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/04/14	2
Caelo	Miconazolnitrat	14149303	5
Fagron	Miconazolnitrat	14149313	1
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-b02-291247	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294958	11
Caelo	Miconazolnitrat	14149310	6
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	3
Caelo	Miconazolnitrat	14149308	11
Gehe	Miconazolnitrat	13352811	1
Caelo	Miconazolnitrat	1419310	1
Gehe 6.03.15	Miconazolnitrat	14149308	2
Fargon	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149311	14
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299813	3
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902302	1
EuroPTC/Phönix	Miconazolnitrat	14149316	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-02	4
GEHE 13.05	Miconazolnitrat	14149311	1
Noweda	Miconazolnitrat	14149311	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149309	7
Caelo	Miconazolnitrat	14149318	19
Caelo	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-01	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-299790	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/16/14	2
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07	7
Caelo	Miconazolnitrat	14149317	9
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	7
Noweda	Miconazolnitrat	14149310	1
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791	8
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791nron	1
Caelo	Miconazolnitrat	29001614	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Miconazolnitrat	14149310	1
Anzag	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504903-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	1
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-B02-291231	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07	3
Caelo	Miconazolnitrat	15137902	16
Caelo	Miconazolnitrat	15137906	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	6
Anzag	Miconazolnitrat	15137902	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504003-01	2
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312321	7
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-299790	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137903	17
Caelo	Miconazolnitrat	15137911	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299798	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	3
Caelo	Miconazolnitrat	151379	1
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-307140	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014-01	6
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-807	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-B07-312321	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H16-B01-299798	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137907	8
Caelo	Miconazolnitrat	15137905	11
Fagron	Miconazolnitrat	1316Q-03451	1
Noweda	Miconazolnitrat	15137903	1
Caelo	Miconazolnitrat	2900/11/15	3
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-308432	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	1
Ichthyol/Phoenix	Miconazolnitrat	16/098/M	1
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-b07-312321	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004-01	4
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-3121321	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137908	7
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15137905	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-B07-318485	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137909	9
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	1
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-B07-315492	3
Caelo	Miconazolnitrat	15/05-B07-312317	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137910	6
phönix	Miconazolnitrat	15137907	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Alliance H.	Miconazolnitrat	5137910	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137913	4
Fagron	Miconazolnitrat		1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137914	4
Caelo	Miconazolnitrat	15137915	3
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318485	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	2
Caelo	Miconazolnitrat	15l08-B07-314838	1
Caelo	Miconazolnitrat	15l08-B07-318686	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144701	24
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Phoenix	Miconazolnitrat	15137915	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-318686	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004-01	7
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	1
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144703	15
Caelo	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-314838	2
E+J, 27.09.2016	Miconazolnitrat	15137915	1
phönix	Miconazolnitrat	16144701	2
Fagron	Miconazolnitrat	160711M	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-318687	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-314838	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	16144701	1
Caelo	Miconazolnitrat	16e04-b03-321367	1
Caesar & Loretz/AHC	Miconazolnitrat	15137910	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	2
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	10
Caelo	Miconazolnitrat	16144702	20
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	4
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03	3
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-318686	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321354	3
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-31485	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-315492	2
Caelo	Miconazolnitrat	16144704	13
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144702	1
Fagron	Miconazolnitrat	16144703	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	6
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	5
Fagron	Miconazolnitrat	2900/03/16	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-316911	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144710	13
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-01	7
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-215492	1
Gehe/Ichthyol	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144717	7
Gehe	Miconazolnitrat	16144702	1
Fagron	Miconazolnitrat	16e04-b03-322131	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144717	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144716	22
Noweda	Miconazolnitrat	16144704	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144711	9
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-330082	6
Gehe	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-02	2
GEHE	Miconazolnitrat	16144716	1
Phoenix	Miconazolnitrat	15E04-B03-327367	1
Caelo	Miconazolnitrat	16e04b03327367	1
Hedinger	Miconazolnitrat	16144720	2
Anzag	Miconazolnitrat	16144716	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144720	5
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-015307	1
Sanacorp EK:5,95 EUR...	Miconazolnitrat	16144703	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-015330	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-01	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	16144721	11
phönix	Miconazolnitrat	16144716	1
Caelo	Miconazolnitrat	1705039-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-015371	1
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-325448	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	3
Fagron	Miconazolnitrat	2900/09/16	3
Caelo	Miconazolnitrat	16144726	12
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-225671	1
Bomastus / Alliance Hea...	Miconazolnitrat	16E04-B03-327367	1
Bombastus	Miconazolnitrat	16144725	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217505	14
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-015432	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217507	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-01	8
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-332373	4
Caelo	Miconazolnitrat	16144725	13
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-335671	4
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-335671	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	17C01-B02-339699	1
Phoenix	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	1
Phönix	Miconazolnitrat	17217502	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-015457	1
Kehr	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-340778	3
Caelo	Miconazolnitrat	17217502	15
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-334877	1
Noweda	Miconazolnitrat	17217505	1
Caelo	Miconazolnitrat	17C01B02340778	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-02	2
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057904	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-341395	4
Sanacorp W.E:27.03.18 ...	Miconazolnitrat	16144726	2
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-340778	1
Fiebig	Miconazolnitrat	16144726	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345419	5
PhoenixWE: 28.04.18 EK:...	Miconazolnitrat	17217505	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	17C01-B02-341814	1
Caelo	Miconazolnitrat	122438	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217503	6
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028-01	4
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-345423	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345423	2
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02	2
euro AHD	Miconazolnitrat	1710020-015633	1
euro AHD	Miconazolnitrat	1710020-015639	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057903	10
Caelo	Miconazolnitrat	18057909	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-347802	2
Caelo	Miconazolnitrat	18057906	10
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-345419	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345422	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057902	8
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-347788	2
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02	3
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-351310	4
gehe-06.11.18	Miconazolnitrat	18057906	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057916	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	18057912	8
Caelo	Miconazolnitrat	18057907	6
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-248857	1
Caelo	Miconazolnitrat	18B06b0334778	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	18057912	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-352488	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02	1
Anzag	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-350961	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057914	3
Euro OTC	Miconazolnitrat	1811015-01	4
Fragon	Miconazolnitrat	18C23-B02-348857	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-355295	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057913	4
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Miconazolnitrat	18057906	1
Caelo	Miconazolnitrat	18282105	1
Caelo	Miconazolnitrat	18282109	1
Caelo	Miconazolnitrat	18282106	1

- 91 782 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 563 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Miconazolnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	499	0	107 750
Typ B	0	682	1	110 305
Typ C	0	1114	13	91 782

Die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7976 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,8536 % (> 99,4143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,8465 % (> 98,5803 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20875	21350	5,28	127,40
21649	21900	5,93	129,01
24593	21350	3,49	132,45
21351	21350	1,57	129,75
20817	21350	1,24	130,93
20905	21900	4,19	127,36
21350	21350	0,00	130,80
21900	21900	0,00	132,87
22630	22630	0,00	132,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Minoxidil**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20879-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Minoxidil; Minoxidilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Minoxidil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Minoxidil	13039501	20879	40	20130306
Caelo	Minoxidil	14093701	21359	40	20140428
Caelo	Minoxidil	14093701	21361	40	20140428

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	21630	59	AR-15-FG-007848-01
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912	60	20141210
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933	60	20151016*
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365	60	20160225*
Euro OTC	Minoxidil	1612011	22982	40	20170130*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 399 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 850 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Minoxidil	1607007	22688	40
Euro OTC	Minoxidil	1705008	23437	40
Caelo	Minoxidil	172278	23816	40
Euro OTC	Minoxidil	1710043	23896	40
Euro OTC	Minoxidil	1803004	24062	40
Euro OTC	Minoxidil	1807018-01	24190	40
Euro OTC	Minoxidil	1901005	24489	40
Caelo	Minoxidil	191957	24758	40
Euro OTC	Minoxidil	1907025	24803	40
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1612011	22982SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 408 Spektren aus insgesamt 2248 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1265 Spektren von 323 *Apo-Ident*-Kunden aus 322 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 296 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Minoxidil	1102010-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-01	1
Caelo	Minoxidil	11150209	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-02	5
Caelo	Minoxidil	11e17-n07	1
Caelo	Minoxidil	11K11-n09	1
Caelo	Minoxidil	11150207	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-03	3
Caelo	Minoxidil	11302003	1
Fagron	Minoxidil	11K11-N09	3
Phönix	Minoxidil	1112024-03	1
Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812	Minoxidil	111202403	1
Fagron	Minoxidil	12A25-N04	4
Caelo	Minoxidil	12023902	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-01	10
Fagron	Minoxidil	4110I-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-01	1
Caelo	Minoxidil	11302005	1
Fagron	Minoxidil	11E17-N07	1
Anzag 18.10.12 ek:40,14	Minoxidil	1203035-01	1
Anzag 14.11.12 ek:40,14	Minoxidil	120303501	1
Fagron	Minoxidil	612212844	1
Caelo	Minoxidil	12023901	2
Caelo	Minoxidil	12023907	4
Caelo	Minoxidil	1112024-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-03	11
Audor Pharma	Minoxidil	AP020/11M	3
Caelo	Minoxidil	20151112-5	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N05	5
Caelo	Minoxidil	12H07-N03	4
EuRho	Minoxidil	1105030-02	1
Sanacorp	Minoxidil	1203035-01	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	11
EuRho	Minoxidil	1108039-02	2
Caelo	Minoxidil	1203035	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-02	6
Anzag	Minoxidil	1112024-02	1
Euro OTC	Minoxidil	2002312844	1
Fagron	Minoxidil	120303503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	12023908	1
Bombastus	Minoxidil	1112024-03	1
phönix	Minoxidil		1
Fagron	Minoxidil	11H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	12H07N03	1
Caelo	Minoxidil	12273704	3
A.H.D	Minoxidil	1210056-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
Caelo	Minoxidil	1203035-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-01	14
Caelo	Minoxidil	12273703	2
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-01	1
Europharm/Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
EUro/AHD	Minoxidil	1203035-03	2
Euro OTC	Minoxidil	12100056-01	1
Alliance Healthc. 15.05...	Minoxidil	1203035-03	1
Caelo	Minoxidil	13039501	7
Caelo	Minoxidil	1210056-01	2
Caelo	Minoxidil	31051305	1
Fagron	Minoxidil	12H07-NO3	1
Euro OTC	Minoxidil	121005601	1
Anzag	Minoxidil	13E13-N10	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP010/12M	5
Fagron	Minoxidil	13E13-N10	8
Caelo	Minoxidil	1309501	1
AHD	Minoxidil	1210056-01	1
Fagron	Minoxidil	13H07-N03	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-02	25
Sanacorp	Minoxidil	120056-01	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N050087/240	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N030265/432	1
Fagron	Minoxidil	12H07-No3	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-03	1
Caelo	Minoxidil	1210056-02	3
Doppeleiche Apotheke	Minoxidil	13E13-N10	2
Caelo	Minoxidil	13039503	3
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-02	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-02	2
Fagron	Minoxidil	27081301	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	13039501	1
ICROM	Minoxidil	6/12	1
Euro OTC	Minoxidil	6/12	2
AHC 14.08.13 EK40,14	Minoxidil	1210056-02	1
Caelo	Minoxidil	3013M-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-01	16
Fagron	Minoxidil	1210056-02	1
Caelo	Minoxidil	13179501	2
Caelo	Minoxidil	13E13-N10	1
euroct/Gehe	Minoxidil	1304029-01	1
Phönix	Minoxidil	1304029-01	1
Euro/Gehe	Minoxidil	1112024-03	1
Caelo	Minoxidil	13179504	2
Sanacorp	Minoxidil	13179502	2
Euro OTC	Minoxidil	1203035	1
Caelo	Minoxidil	12273710	1
Caelo	Minoxidil	13179503	6
Sanacorp	Minoxidil	13179501	2
Euro OTC	Minoxidil	1009042-01	3
EuRho / Noweda	Minoxidil	1304029-02	1
Euro OTC	Minoxidil	13001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	13E13N10	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	26111302	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-02	15
Sanacorp	Minoxidil	1304029-02	3
Euro OTC	Minoxidil	4/13	2
Hedinger/Sanacorp	Minoxidil	12C29-N05	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N050145/240	1
Gehe	Minoxidil	AP006/13M	1
Euro OTC	Minoxidil	130402902	1
Caelo	Minoxidil	13179501-3467312121	1
Caelo	Minoxidil	13179502	5
Euro	Minoxidil	1304029-02	1
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	6
Euro OTC	Minoxidil	130402901	1
Caelo	Minoxidil	130402902	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-C2	1
Bombastus	Minoxidil	4/13	1
Phönix	Minoxidil	1203035-02	1
Fagron	Minoxidil	11021402	1
Caelo	Minoxidil	13/23-N07	1
Caelo	Minoxidil	130402901	1
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	30
Fagron	Minoxidil	13J29-B02	1
Euro OTC	Minoxidil	10/13	1
Caelo	Minoxidil	22031402	1
Euro OTC	Minoxidil	104029-02	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/13M	2
Fagron	Minoxidil	13J23N07	2
PhOENIX 19.03.2012	Minoxidil	1311038-01	2
Caelo	Minoxidil	1311038-01	2
Euro OTC	Minoxidil	131103801	4
Fagron	Minoxidil	13123-N07	1
Euro OTC	Minoxidil	120303503	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290377	5
AHD	Minoxidil	1311038-01	1
Caelo	Minoxidil	13373106	1
Vdl 14.07.14	Minoxidil	1311038-01	1
Euro OTC	Minoxidil	29071402	1
Hedinger	Minoxidil	14B04-B07	2
Audor Pharma	Minoxidil	414E-02844	1
Sanacorp	Minoxidil	14093701	1
Euro OTC	Minoxidil	140502801	3
Ichthyol-Gesellschaft	Minoxidil	1311038-01	1
Caelo	Minoxidil	13I23-N07	2
Euro OTC	Minoxidil	1405028-01	29
Caelo	Minoxidil	14093707	1
Fagron	Minoxidil	1311038-01	1
sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Caelo	Minoxidil	14093703	3
Euro OTC	Minoxidil	700158	1
icrom spa	Minoxidil	511v	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290379	2
Caelo	Minoxidil	13K04B05290380	1
Euro OTC	Minoxidil	13110838-01	1
Euro OTC	Minoxidil	14050281	1
sanacorp	Minoxidil	13K04-B05-290379	1
Fagron	Minoxidil	7/13	1
Euro/ Phönix	Minoxidil	1405028-01	1
Gehe	Minoxidil	1405028-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290380	3
Fagron	Minoxidil	14B04-B07	1
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-290883	3
Noweda	Minoxidil	14093703	1
Euro OTC	Minoxidil		3
Euro/Gehe	Minoxidil	140528-01	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-0004	1
Sanacorp	Minoxidil	14093702	1
Euro OTC	Minoxidil	1405028-1	1
Caelo	Minoxidil	14093702	2
Sanacorp	Minoxidil	140502801	1
Euro OTC	Minoxidil	140528-01	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP088/14M	1
Caelo	Minoxidil	1405028-01	1
Caelo	Minoxidil	14093706	3
Caelo	Minoxidil	1411006-01	2
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	39
Caelo	Minoxidil	14234505	5
Alliance health	Minoxidil	1411006-01	3
EuRho/Fiebig	Minoxidil	1411006-01	1
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-297364	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP008/14M	6
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301541	1
Caelo	Minoxidil	14234502	2
Caelo	Minoxidil	14L03-B02-301431	1
Euro OTC	Minoxidil	141100601	5
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301430	2
Fagron	Minoxidil	1411006-01	1
Anzag	Minoxidil	14234505	1
Caelo	Minoxidil	2905047-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1411006601	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301429	6
Audor Pharma	Minoxidil	8/14M	1
Fagron	Minoxidil	1420001962	1
Caelo	Minoxidil	14234509	3
Euro OTC	Minoxidil	6614849	1
VDL;81,0EUR;21.05.15	Minoxidil	1411006-01	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06	1
Sanacorp	Minoxidil	1411006-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-01	29
Sanacorp	Minoxidil	1504013-01	1
Caelo	Minoxidil	5081502	1
Fagron	Minoxidil	14L03-Bo2-301430	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308182	6
Audor Pharma	Minoxidil	AP007/15M	4
Caelo	Minoxidil	1504013-01	5
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301434	1
Caelo	Minoxidil	150401301	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301431	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301429	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-02	25
Euro OTC	Minoxidil	150401-01	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B08	1
Fagron	Minoxidil	1520000768	2
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-30129	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	6
Caelo	Minoxidil	15230804	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Minoxidil	AP016/15M	7
Caelo	Minoxidil	15230802	3
anzag	Minoxidil	1504013-02	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308181	2
Euro OTC	Minoxidil	1509035-01	31
Euro OTC	Minoxidil	1504013-2	1
Fagron	Minoxidil	15e19-b06-308180	1
Caelo	Minoxidil	17011602	1
Fagron	Minoxidil	15E19-06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308180	5
Fagron	Minoxidil	15E19-BO6-308183	1
Caelo	Minoxidil	20160211-1	1
AHD	Minoxidil	1504013-02	1
Caelo	Minoxidil	1509035-01	3
Euro	Minoxidil	1504013-01	2
phönix	Minoxidil	1509035-01	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B09-312663	2
Caelo	Minoxidil	15230805	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B09-308181	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-309180	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-01	32
AHD	Minoxidil	15230812	1
Caelo	Minoxidil	15230803	3
Caelo	Minoxidil	1602013-01	8
Caelo	Minoxidil	1509035	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP-016/15M	1
Euro/Anzag	Minoxidil	150903501	1
Gehe/Euro	Minoxidil	150903501	1
Euro OTC	Minoxidil	160201301	1
Caelo	Minoxidil	15230811	4
Fagron	Minoxidil	1510001251	3
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/16M	7
phönix	Minoxidil	1602013-01	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318241	1
Caelo	Minoxidil	160013-01	1
Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-1	1
Fagron	Minoxidil	15H07-B01-314726	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318240	1
Phoenix	Minoxidil	1602013-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-02	10
Caelo	Minoxidil	1602013-02	3
Caelo	Minoxidil	15K17-B05-318240	1
Caelo	Minoxidil	15436202	6
Caelo	Minoxidil	160201302	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-320188	3
Euro OTC	Minoxidil	1607007-01	30
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318691	2
Caelo	Minoxidil		6
Euro/Noweda	Minoxidil	1602013-02	1
Fagron	Minoxidil	15K197-B05-318411	1
Caelo	Minoxidil	15436201	4
Euro OTC	Minoxidil	1602016-01	1
Caelo	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Caelo	Minoxidil	121005601	1
Icrom/Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Fagron	Minoxidil	1520002631	1
Euro OTC	Minoxidil	16070007-01	1
Phönix	Minoxidil	1602013-02	1
Caelo	Minoxidil	15436204	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318411	2
Caelo	Minoxidil	1607007-01	2
apo-ident.	Minoxidil	1607007-07	1
Fagrin	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321926	5
Caelo	Minoxidil	15K17-B05-318692	1
Caelo	Minoxidil	160707-01	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321927	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-324965	2
Caelo	Minoxidil	AP011/16M	1
Euro OTC	Minoxidil	160700701	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325490	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321928	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308179	1
Sanacorp, 81,00EUR, 27.1.17	Minoxidil	1607007-01	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP011/16M	1
Euro OTC	Minoxidil	1607007	1
Caelo	Minoxidil	15436202/1060217	1
Caelo	Minoxidil	1520002455	1
Fagron	Minoxidil	321926	1
Euro OTC	Minoxidil	1612011-01	46
Euro OTC	Minoxidil	1612011-011	1
Caelo	Minoxidil	15436404	3
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M	4
Caelo	Minoxidil	13179507	3
Gehe	Minoxidil	15436406	1
Euro OTC	Minoxidil	1607001-01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	161201101	2
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/17M	2
Gehe	Minoxidil	15436201	1
Noweda/Apomix	Minoxidil	1504013-02	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06	1
Caelo	Minoxidil	15230806	1
Euro OTC	Minoxidil	161201-01	1
Phönix	Minoxidil	1612011-01	1
Euro OTC	Minoxidil	12/16	2
EuRho/Noweda	Minoxidil	1607007-01	1
Caelo	Minoxidil	15k17-b06-324965	1
Euro OTC	Minoxidil	1612011	1
Caelo	Minoxidil	15H07-B03-317340	1
Fagron	Minoxidil	16/24-B04-328218	1
Euro OTC	Minoxidil	19/16	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M/5270	1
phönix	Minoxidil	1612011-01	2
Gehe	Minoxidil	1612011-01	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325491	2
Noweda/ Infecto Pharm	Minoxidil	1607007-01	1
Caelo	Minoxidil	15436406	4
Fagron	Minoxidil	1612011-01	1
Euro OTC	Minoxidil	15436404	1
Audor Pharma	Minoxidil		28
Euro OTC	Minoxidil	161201101	1
Euro OTC	Minoxidil	170703M/1602013-02	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328218	2
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-334447	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328226	3
Fagron	Minoxidil	170612184	1
Fagron	Minoxidil	15436408	1
Sanacorp	Minoxidil	1612011-01	1
Fagron	Minoxidil	2/16M	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	17B22-B01	2
Euro OTC	Minoxidil	1705008-01	32
Caelo	Minoxidil	15436408	3
Fagron	Minoxidil	1/16M	1
Euro OTC	Minoxidil	1919	1
Euro OTC	Minoxidil	2091714	1
Euro/Noweda	Minoxidil	1612011-01	1
Hedinger/Fiebig	Minoxidil	1612011-01	1
Caelo	Minoxidil	15436412	1
Caelo	Minoxidil	15436414	4
Caelo	Minoxidil	16J24-B05-331128	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B05	1
Phönix	Minoxidil	1705008-01	1
Caelo	Minoxidil	1705008-01	4
Caelo	Minoxidil	170500801	4
Caelo	Minoxidil	AP006/17M	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-335427	4
Euro OTC	Minoxidil	12/17	1
Caelo	Minoxidil	15230812	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336690	1
Euro OTC	Minoxidil	170500801	3
Phoenix	Minoxidil	16J25-B05-332092	1
Phönix /euro	Minoxidil	170500801	2
Fagron	Minoxidil	1705008-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1710043-01	33
EuRho/ Alliance	Minoxidil	1705008-01	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336689	2
Caelo	Minoxidil	5217M-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	16120-01	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02	1
Phönix/EuRho	Minoxidil	1710043-01	2
Euro OTC	Minoxidil	171004301	6
Caelo	Minoxidil	16J24-B05-332092	1
Fagron	Minoxidil	17B22/B02/336689	2
Caelo	Minoxidil	15436415	1
Caelo	Minoxidil	17227801	9
Caelo	Minoxidil	K0071/16/04/065	1
Gehe	Minoxidil	1710043-01	1
Ichthyol/Noweda	Minoxidil	17117803	1
Euro OTC	Minoxidil	17050008	1
Caelo	Minoxidil	1070318/17227803	1
Caelo	Minoxidil	1710043-01	4
Fagron	Minoxidil	16J24-B05-332092	3
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-338767	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06	1
EuRho/Noweda	Minoxidil	1710043-01	2
Bombastus	Minoxidil	1710043-01	1
Fagron	Minoxidil	16j24-B04-329291	1
Kehr	Minoxidil	1705008-01	1
Euro OT/Phönix	Minoxidil	1710043-01	1
Audor Pharma	Minoxidil	APK007	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-338766	1
Caelo	Minoxidil	17227803	4
Caelo	Minoxidil	170043-01	1
EuRho/Kehr	Minoxidil	30/17	1
Euro OTC	Minoxidil	17H08-B06	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-341376	5
EuRho	Minoxidil	1705008-01	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-341377	4
Caelo	Minoxidil	14062018-RQ-A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
europharm/gehe	Minoxidil	1710043-01	1
Euro OTC	Minoxidil	17100-43-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1803004-01	14
Caelo	Minoxidil	17H08-B06-342282	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-329291	1
Euro OTC	Minoxidil	1803004	1
Euro OTC	Minoxidil	15081829	1
Caelo	Minoxidil	1803004-01	3
Caelo	Minoxidil	1807018-01	5
Jenne	Minoxidil	17H08-B06-341377	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018-01	16
Fagron	Minoxidil	18C19-B01-348985	1
Euro OTC	Minoxidil	1707018-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01	1
Caelo	Minoxidil	18016107	2
Fagron	Minoxidil	18C19-B01-348984	3
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-340514	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-351844	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346948	1
Caelo	Minoxidil	180701801	1
Euro OTC	Minoxidil	180708-01	1
Eurho	Minoxidil	1803004-01	2
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352116	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352629	2
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346945	1
Euro OTC	Minoxidil	103004-01	1
Kehr	Minoxidil	1803004-01	1
Fagron	Minoxidil	18C20-b01-351844	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018-02	1
Fagron	Minoxidil	1803004-01	1
Caelo	Minoxidil	18149802	3
Caelo	Minoxidil	1901005-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1901005-01	7
Fagron	Minoxidil	1901005-01	1
Kumar Organic Products ...	Minoxidil		1
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354525	2
Euro OTC	Minoxidil	190100501	1
AHD	Minoxidil	18149801	1
Gatt-Koller	Minoxidil	1803103	2
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354524	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352702	1
EuRho/Sanacorp	Minoxidil	1901005-01	1
EuRho/Kehr	Minoxidil	1803004-01	2

- 91 644 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 513 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Minoxidil* geprüft

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	374	25	107 850
Typ B	0	575	5	110 408
Typ C	0	1256	9	91 644

Die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	93,7343 % (> 92,9825 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1379 % (> 98,6207 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,2885 % (> 99,0514 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21912	21933	2,96	29,38
21933	21933	0,00	27,32
22365	22365	0,00	29,88
20879	21630	4,19	31,29
22982	22982	0,00	32,10
21359	21630	3,41	30,58
21361	21630	2,77	31,13
21630	21630	0,00	31,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mometasonfuroat, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20100-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mometasonfuroat, mikronisiert; Mometasoni furoas micronisatum; Mometasonum furanicum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Mometasonfuroat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850	40	20130620
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602	60	20140503

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238	60	20151118*
Caelo	Mometasonfuroat,...	160286	22433	60	20160316*
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887	40	20160209
Caelo	Mometasonfuroat,...	163532	23046	40	20170104*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1610009	23136	40	20170321*
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850SI	44	20130620
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602SI	31	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238SI	30	20151118*
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887SI	30	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 475 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 774 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 472 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374	60
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008	24295	40
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	183341	24563	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035	24794	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374SI	38
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433SI	30
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715SI	33
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	163532	23046SI	23
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009	23136SI	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878SI	27
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008	24295SI	20
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	183341	24563SI	21

- 110 516 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 763 Spektren von 268 *Apo-Ident*-Kunden aus 268 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 262 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11C02-N03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11K28-N09	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11F08-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert		1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N03	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035608	1
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29N03	1
Caeo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351201	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12e02-n11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12I29-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1203024-02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	13
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351205	1
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F7-N01	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	1
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10C29-N10	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08N06	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	240913a	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035607	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10805-N12	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18102013B	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13f17-n01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	8
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	2
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13/23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12339604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	13
Alliance Health 27.01.2…	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351215	2
EuRho/Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	1
GEHE 17.04.2014	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1814E3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2114M3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	3
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-no2	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304604	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	3313A-07030	1
AHD 20.06.14 EK 37,29	Mometasonfuroat, mikronisiert	12C07-B05-291268	1
Phönix Gotha	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS1513M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291266	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291265	3
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-29126	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-294645	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0002	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351202	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20b04291265	1
Euro OTG	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291264	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291265	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07297240	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07298481	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NO1352M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298482	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304606	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	200315A	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281102	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-297240	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	14h06-b07-298481	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281101	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281103	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2714U-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302376	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304122	5
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-01	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11b03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110305	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304120	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-302374	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304124	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304123	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189802	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-308276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G-B11-310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-312233	4
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-01	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189807	3
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-02	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	1
Caeo/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279003	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-314479	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	3
Fagro	Mometasonfuroat, mikronisiert	1511B02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU2504M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10E31-N26	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	5/0715	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-0002	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028606	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302375	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189809	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-Bo2-314479	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15J11-B02-315705	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189804	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NV1000M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2215I-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-316705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-315705	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028601	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308860	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM008/0915	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028609	6
phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-b03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08B11310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03308860	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304121	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11B02315705	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13Do8-N06	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028607	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	2
Caesar&loretz,AHC,08.08...	Mometasonfuroat, mikronisiert		1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	6
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	160602101	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06319749	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	140305MF	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-322739	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	3
Caesar u Loretz	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08B11322738	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028603	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319740	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322739	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-803-324851	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324852	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324852	2
Alte Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181708	3
caesar&Loretz GmbH,Phön...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327346	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	4
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20B06319748	1
SanacorpWE:12.01.2017 ...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028605	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181709	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	16c24-b03-327346	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11-329817	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-326790	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181704	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-329817	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181705	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324851	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181714	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181710	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1704012A	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327372	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-330978	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-330978	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181715	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	4
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	5991	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	10
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16724-B11-332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028614	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16/24-B11-332122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-b03-327372	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353204	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	9
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0117M	3
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353205	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353207	11
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-334371	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11	1
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028603	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11334371	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11332112	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353208	7
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	1
Kehr	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353209	13
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0177M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635206	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353211	7
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	161000901	1
Caeolo/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-11-335793	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-B11-332111	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02339277	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0004	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	335793	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0117M	1
Bombastus	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635209	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353210	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM004/0716	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	14
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17348901	3
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026001	11
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026004	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-34476	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332110	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02342642	1
Fagro/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	334371	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0517M	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02339278	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026003	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-344776	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	347349	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347349	5
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02347349	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert		1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-341351	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026009	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Ichthyol-Gesllschaft/Ph...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026011	8
Gehe 07.12.18	Mometasonfuroat, mikronisiert	171102702	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026007	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026001	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	4(18B19-B07-351001	1
Cealo/Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17d19-b02-347349	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352745	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07-351001	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM301/0118M	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	352632	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-b07	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008-01	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354320	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07352745	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026017	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026015	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352744	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334104	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026015	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-357640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-B07-357640	1

- 92 146 Spektren von 644 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 565 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mometasonfuroat, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	475	0	107 774
Typ B	0	412	60	110 516
Typ C	0	660	103	92 146

Die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7368 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	87,2881 % (> 86,6525 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	86,5007 % (> 86,1075 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21602	22433	4,67	88,27
20850	22433	2,43	79,72
22433	22433	0,00	83,39
23046	23046	0,00	81,90
22238	22238	0,00	86,28
22887	22433	4,37	81,01
23136	23136	0,00	81,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Monostearate**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20691-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Monostearate; Arlacel® 60; Glycerinmonostearat 40-55%; Glycerinmonostearat 60; Glycerinmonostearat, selbstemulgierend; Glycerinum monostearinicum 40-55%; Glycerinum monostearinicum 60; Glycerinum monostearinicum emulsificantes; Glyceroli monostearates 40-55%; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55%; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, selbstemulgierend; Softisan® 601; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat; Sorbitanum monostearinicum; Span® 60; Tegin®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Monostearate* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerolmonostea…	12105705	20691	80	20120424
Caelo	Glycerolmonostea…	12210401	20751	80	1407214
Caelo	Glycerolmonostea…	12210401	20783	40	20120726
Caelo	Sorbitanmonostea…	12274801	20828	40	20120924
Caelo	Glycerolmonostea…	12105720	20867	40	20120424
Caelo	Softisan® 601	13296104	20997	40	1403144
Caelo	Glycerolmonostea…	13109304	21093	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostea…	13232604	21437	60	1504599
Caelo	Glycerolmonostea…	14099903	21446	60	AR-15-FG-000732-02
Fagron	Glycerolmonostea…	14C12-B40-292622	21545	60	20140404
Caelo	Glycerolmonostea…	14240607	21576	60	1412120
Caelo	Glycerolmonostea…	14240607	21585	60	20140815
Fagron	Sorbitanmonostea…	14J07-B02-299399	21885	60	AR-16-FG-004368-01
Caelo	Softisan® 601	15184905	21974	60	20150611
Caelo	Glycerolmonostea…	15286302	21982	60	20150911
Fagron	Glycerolmonostea…	15E13-B03-305532	22277	60	20150703
Caelo	Glycerolmonostea…	15286302	22320	60	AR-16-FG-009226-01
Caelo	Glycerolmonostea…	154450	22464	60	20160225*
Caelo	Glycerolmonostea…	161646	22623	40	20160727*
Caelo	Glycerolmonostea…	16030301	22667	40	20160204
Caelo	Sorbitanmonostea…	162352	22764	40	20160826*
Caelo	Glycerolmonostea…	16233804	23188	40	10052
Caelo	Softisan® 601	172178	23690	40	20170817*
Caelo	Sorbitanmonostea…	17030805	23706	40	20170210
Caelo	Sorbitanmonostea…	172564	23831	40	20171027*
Caelo	Glycerolmonostea…	180683	24025	40	20180430*
Caelo	Glycerolmonostea…	182462	24371	40	20181008*
Caelo	Glycerolmonostea…	190547	24673	40	20190423*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1420 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 25 verschiedenen Chargen.

- 106 829 Spektren aus insgesamt 1877 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1060 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	11079309	20621	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20677	80
Fagron	Sorbitanmonostearat	11I26-N09	20736	40
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste…	11I15-N09	20746	80
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste…	12B14-N10	20786	40
Caelo	Softisan® 601	14099604	21488	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	14308310	21993	60
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	14308310	22278	60
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	14308310	22341	60
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22646	40
Caelo	Softisan® 601	162364	22648	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22741	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22742	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22743	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22744	40
Caelo	Softisan® 601	162364	22766	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	171781	23622	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	172585	23822	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	180432	24021	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	180447	24267	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	183125	24377	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	190794	24709	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	191186	24713	40

- 109 928 Spektren aus insgesamt 2245 Chargen von 790 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 219 Spektren von 111 *Apo-Ident*-Kunden aus 93 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 82 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spangropharm	Glycerolmonostearat 40-55%	80402468	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12A27-N11	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12K05-N06	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105729	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13156601	2
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	7G19-N09	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221303	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105704	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	131156602	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221308	1
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 40-55%	13221311	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169710	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	2
Euro OTC	Glycerolmonostearat 40-55%	15280904	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14359407	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280912	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445007	5
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445010	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445011	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044702	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445014	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044701	2
Anzag	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13018201	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1301821	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	12001001	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	9
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Phonix	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Audor Pharma	Glycerolmonostearat 60	13232604	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	14012002	4
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	14012002	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15009203	13
Fagron	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Caesar & Loretz/Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286308	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286307	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	16233804	5
Euro OTC	Glycerolmonostearat 60	16233804	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17061703	3
L12	Glycerolmonostearat 60	16233802	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17167803	4
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17167804	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60		1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	18068303	2
Fagron	Sorbitanmonostearat	5052	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	12E30-N14	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10N10	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274813	2
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10-N10	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274807	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209410	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209418	2
Phonix	Sorbitanmonostearat	13209418	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	2
anzag	Sorbitanmonostearat	14195	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038504	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209419	3
Cealo	Sorbitanmonostearat	13209409	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209417	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038510	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038511	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218803	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218808	3
Ichthyol/Phoenix	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	26031507	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	1
Nachprüfung	Sorbitanmonostearat		1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218804	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300302	7
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300308	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	15415202	8
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235202	1
ALH	Sorbitanmonostearat	16235202	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235207	9
Caelo	Sorbitanmonostearat	17030805	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	17178102	9
Caelo	Sorbitanmonostearat	17345402	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	18204705	1
Caelo	Softisan® 601	13296104	1
Caelo	Softisan® 601	14099608	1
Caelo	Softisan® 601	15184901	1
Caesar & Loretz GmbH	Softisan® 601	18197002	1
Noweda	Glycerolmonostearat, selbste…	11079301	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	11079308	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	13109405	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	13109402	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	1420607	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	13109410	1
Gehe	Glycerolmonostearat, selbste…	14240605	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	14240607	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	14240611	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	14308310	4
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	16030301	3
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	16030304	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	17258501	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	16164606	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	16164604	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	17258505	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste…	18328702	2

- 92 690 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 738 Chargen von 693 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Monostearate* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1420	0	106 829
Typ B	0	925	135	109 928
Typ C	0	207	12	92 690

Die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,5775 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	87,2642 % (> 86,9811 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	94,5205 % (> 93,1507 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22623	22623	0,00	39,75
24025	24025	0,00	42,71
20691	21446	6,71	38,93
20867	21446	18,31	38,67
21446	21446	0,00	39,45
21545	21446	15,22	39,46
21576	21576	0,00	36,56
21585	21576	1,65	36,34
22764	22764	0,00	48,28
23706	22764	3,39	47,80
23831	23831	0,00	45,39
21974	20997	10,62	42,04
21437	21437	0,00	32,54
23188	23188	0,00	34,61
23690	23690	0,00	41,07
21885	21885	0,00	45,35
21093	21093	0,00	42,32
24673	24673	0,00	41,91
22464	22464	0,00	33,81
21982	22320	2,64	35,85

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22320	22320	0,00	37,05
24371	24371	0,00	38,29
22277	21446	21,90	34,71
20997	20997	0,00	41,10
20751	20751	0,00	32,59
20783	20751	2,71	32,58
22667	20751	8,47	29,49
20828	22764	19,64	45,71

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mupirocin-Calcium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20781-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mupirocin-Calcium; Calcii mupirocini; Mupirocinum calcii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Mupirocin-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	20781	40	1401556
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	21745	60	20141103
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454	60	20160504*
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01-316111	23213	40	20150909

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Mupirocin-Calcium*.

- 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	Mupirocin-Calcium	161608	23860	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 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	Mupirocin-Calcium	83200301013	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	14B03-B30-297291	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-338597	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-339080	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	17356502	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	9041801	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	83200340116	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	24041801	1

- 92 900 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mupirocin-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	9	0	92 900

Die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20781	20781	0,00	48,41
21745	22454	5,08	47,89
22454	22454	0,00	47,62
23213	22454	10,31	47,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naloxonhydrochlorid Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20957-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naloxonhydrochlorid Dihydrat; Naloxoni hydrochloridum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naloxonhydrochlo…	`13D22-N07`	20957	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlo…	`13L12-B03`	21271	40	20140113
Audor	Naloxonhydrochlo…	`AP13501078IIN`	22811	40	20160429

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naloxonhydrochlo…	163577	23039	40	20170306*
Caelo	Naloxonhydrochlo…	170441	23862	40	20170306*
Audor	Naloxonhydrochlo…	AP1547I022-1N	24707	40	20180629

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15322517	22828	40
Caelo	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	190088	24537	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12G19-N02	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	11/23-N01	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12-00071	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12G19-N02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	14F20-B02-296077	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15E28-B01-308324	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15B06-B02-304421	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15H04-B09	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15H04-B09-314068	1
Audor Pharma	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	AP13501078N	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15K11-B05-319571	1

- 92 891 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 817 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	13	5	92 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23039	23039	0,00	42,88
24707	23039	16,25	44,93
20957	20957	0,00	39,44
21271	20957	5,62	37,27
23862	23862	0,00	41,51
22811	23862	11,02	43,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naphazolinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20899-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinhydrochlorid; Naphazolini hydrochloridum; Naphazolinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Naphazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinhydroc…	12375211	20899	40	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc…	12375211	21397	60	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc…	12375211	21398	60	20130108

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Naphazolinhydroc…	1407034-01	21623	60	AR-15-FG-007847-01
Euro OTC	Naphazolinhydroc…	1506015	21859	60	20150727*
Caelo	Naphazolinhydroc…	181193	24498	40	20180504*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid-*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naphazolinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	22753	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1704005	23385	40
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	161741	24496	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1903006	24613	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 156 Spektren von 118 *Apo-Ident*-Kunden aus 82 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 80 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11J13-N08	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11/05-N02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	113031-01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4309I-01885	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1206037	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	2275310	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	9285103	3
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081107	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1103031-02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11K25-N03	2
Phönix	Naphazolinhydrochlorid	586550002	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01o256/310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11I05-N02	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4509E-01885	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-02	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13A07-N06	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11N07	1
Eurho/Phoenix	Naphazolinhydrochlorid	4413I-01885	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13K27-N04	12
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1216203	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	60494000113K27-N04	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15071404	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13k27-n04	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1307020-02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	14070034-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1307020-03	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-B03-295105	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1303-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-295105	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-305291	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	2
Fargon	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-02	4
Noweda-Fragon	Naphazolinhydrochlorid	1303B03305291	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223301	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-305291	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-01	2
EuRho	Naphazolinhydrochlorid	1114I-001885	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1506015-2	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-02	7
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	616620001	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	150601502	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12176203	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223303	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	4
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	16174101	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-322527	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-803-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03305291	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	140703402	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-326850	3
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-03	1
Gehe/EuRo	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05B05326850	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-332933	4
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05/171025NHC	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375203	1
Fargon/Apo.am Park	Naphazolinhydrochlorid	539580002	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-330834	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335313	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17c02-b05-335313	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335113	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	7001260012	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-343566	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-341579	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-346657	1
Fargon/Noweda	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-346657	1
Phonix	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-350950	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18119302	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1802201903	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-350950	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09B08352462	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-354882	1
Gatt-Koller	Naphazolinhydrochlorid	1803834	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	732570001	1

- 92 753 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 747 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	155	1	92 753

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,3590 % (> 97,4359 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20899	21623	8,93	34,15
21397	21859	3,36	30,68
21398	21859	2,30	33,20
21623	21623	0,00	31,34
21859	21859	0,00	31,00
24498	24498	0,00	34,46

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naphazolinnitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20501-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinnitrat; Naphazolini nitras; Naphazolinum nitricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Naphazolinnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naphazolinnitrat	12L10-N03	20846	40	20121217
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-287904	21808	60	20131129
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1512033	22302	60	20160126*
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1810016	24341	40	20181112*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naphazolinnitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Naphazolinnitrat	`16A14-B03-327343`	`23164`	40
Euro OTC	Naphazolinnitrat	`1512033-01`	`23275`	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinnitrat	21021304	1
Audor Pharma	Naphazolinnitrat	12I21-N05	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08B40-294166	1
Fagron	Naphazolinnitrat	11I05-N03	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12/21-N05	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-294166	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12j08-b40-303401	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40	1
Fagron	Naphazolinnitrat	140214N	1
Fagron	Naphazolinnitrat	16A14-B03-327343	1
Fagron	Naphazolinnitrat	16A14-B03-322534	1

- 92 898 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 049
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	11	0	92 898

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20846	22302	5,57	48,41
21808	22302	3,24	52,12
24341	24341	0,00	69,23
22302	22302	0,00	49,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naproxen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22316-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naproxen; Naproxenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Naproxen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	22316	45	AR-16-FG-008486-02
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	22327	45	20150703
Fagron	Naproxen	16B04-B09-326261	23105	40	20160229

hiperscan

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 119 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naproxen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Naproxen	`17C10-B03-336472`	`23763`	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naproxen	16B04-B09-321569	24
Fagron	Naproxen	13E31-B40-287536	2
Fagron	Naproxen	17C10-B03-336472	1

- 92 882 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naproxen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	108 119
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	26	1	92 882

Die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	96,2963 % (> 85,1852 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22316	22316	0,00	40,20
22327	22316	0,61	40,34
23105	22316	3,05	39,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumacetat-Trihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20984-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetas trihydricum; Natrii aceticum; Natriumacetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumacetat-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumacetat-Tr…	12316506	20984	40	1402111
Caelo	Natriumacetat-Tr…	13411404	21441	60	20140113
Euro OTC	Natriumacetat-Tr…	1507020	21861	60	20150723*
Euro OTC	Natriumacetat-Tr…	1706008	23547	40	20170710*
Caelo	Natriumacetat-Tr…	172003	23812	40	20171107*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumacetat-Trihydrat*.

- 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	Natriumacetat-Trihydrat	163007	22760	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1608032	22802	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	183152	24370	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1901026	24595	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1906023	24811	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 49 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027202	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027217	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027228	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	10353017	1
Phönix Gotha	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295606	1
Sanacorp	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316501	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411418	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15118701	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	151452009	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145205	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145218	2
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	1
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300712	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	4
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300711	7
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1005020V-01	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	18006801	5
Caesar & Lorenz GmbH	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	1

- 92 860 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumacetat-Trihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	49	0	92 860

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 87,7551 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20984	20984	0,00	34,13
21441	20984	2,89	34,56
21861	21861	0,00	33,05
23547	23547	0,00	33,74
23812	23812	0,00	34,47

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumascorbat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20520-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumascorbat; Natrii ascorbas; Natrii ascorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583	60	1411165
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21789	60	20140724
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853	60	20150811*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865	60	20150706*
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946	60	20151102*
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304	60	20160120*
Caelo	Natriumascorbat	15429905	22899	40	20160118
Caelo	Natriumascorbat	182620	24386	40	20181112*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 107 809 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 680 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1604001	22524	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1607044	22690	40
Caelo	Natriumascorbat	162857	22761	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1611015	22864	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1701054	23134	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1703012	23152	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1705013	23430	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1705014	23432	40
Caelo	Natriumascorbat	172235	23809	40
Caelo	Natriumascorbat	180326	24029	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1803005	24069	40

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1807043	24149	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1811002	24337	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1902021	24460	40
Caelo	Natriumascorbat	191393	24751	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906005	24786	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906004	24807	40

- 110 308 Spektren aus insgesamt 2244 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1210026-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	28081304	1
Euro OTC	Natriumascorbat	16091301	1
Euro OTC	Natriumascorbat	20091303	1
Fagron	Natriumascorbat	12L27-N03	1
Caelo	Natriumascorbat	27091302	1
Fagron	Natriumascorbat	13C15-N01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11121301	1
Euro OTC	Natriumascorbat	7011405	1
Euro OTC	Natriumascorbat	4021401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13031402	1
Euro OTC	Natriumascorbat	L1308005-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13051406	1
Euro OTC	Natriumascorbat	12061407	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11081401	1
Caelo	Natriumascorbat	14079404	1
Caelo	Natriumascorbat	15180505	1
Caelo	Natriumascorbat	16285710	1
Caelo	Natriumascorbat	1604001-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	170105401	1
Gatt-Koller	Natriumascorbat	1802317	3

- 92 886 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumascorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	107 809
Typ B	0	680	0	110 308
Typ C	0	23	0	92 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,1176 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21946	21946	0,00	76,87
22304	22304	0,00	74,43
21583	21583	0,00	78,10
21789	21865	3,29	76,02
21853	21853	0,00	76,81
21865	21865	0,00	75,38
24386	24386	0,00	76,51
22899	22304	1,59	75,22

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumbenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20479-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumbenzoat; Natrii benzoas; Natrii benzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	20752	40	20110923
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	21607	60	20130624
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	21713	60	20141021

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	21825	60	20150623*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	22236	60	20151109*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	22363	60	20160225*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037	22867	40	20161202*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	22997	40	20170207*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1711019	23900	40	20171205*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 789 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	161371	22474	60
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005	22670	40
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	22895	40
Caelo	Natriumbenzoat	170558	23283	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1707024	23613	40
Caelo	Natriumbenzoat	173530	23784	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034	24068	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005	24301	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043	24481	40
Caelo	Natriumbenzoat	190541	24544	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 568 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 280 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 113 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 109 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumbenzoat	12D02-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	test	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1112006-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-18	1
Caelo	Natriumbenzoat	1209018-0	1
Fagron	Natriumbenzoat	12G04-N04	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-01	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1007019-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	12C05-N04	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158401	1
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	4
Fagron	Natriumbenzoat	12J23-N05	3
Caelo	Natriumbenzoat	12158419	4
Caelo	Natriumbenzoat	12158424	1
Noweda	Natriumbenzoat	1209018-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	12J23-N05	1
Caelo	Natriumbenzoat	17061306	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158418	1
Fiebig 27.06.13 EK3,34	Natriumbenzoat	1304024-01	1
EuRho Anzag	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1304024-01	4
EuRho	Natriumbenzoat	1112006-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158439	3
Alliance Healthcare	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	130402401	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	2604040V-05	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178603	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178605	3
Fagron	Natriumbenzoat	24011401	1
Caelo	Natriumbenzoat	5211I-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178613	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1307013-01	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1309027-01	2
Fagron	Natriumbenzoat	13/27-B03-288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03288805	1
EuroTOC / Noweda	Natriumbenzoat	130902701	1
Fagron	Natriumbenzoat	13H01-N02	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178635	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sana	Natriumbenzoat	13178635	1
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1404011-01	4
Caelo	Natriumbenzoat	13178627	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178647	2
Euro/ Phönix	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27B03288805	1
Bombastus	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	12H08-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27b03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13127-B03-288806	1
Caelo	Natriumbenzoat	24021501	1
Unisan	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	3
Caelo	Natriumbenzoat	14166714	1
Caelo	Natriumbenzoat	15044102	5
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	14328702	1
Phoenix goettin	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12BO7296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12Bo7296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07-306570	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12B07296717	1
Caelo	Natriumbenzoat	1503022-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-306571	2
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07	1
Caelo	Natriumbenzoat	15044104	8
Caelo	Natriumbenzoat	2215Q-01891	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	15060119-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019-01	5
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	1
Caelo	Natriumbenzoat	1506019-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07	1
Caelo	Natriumbenzoat	15135001	6
Caelo	Natriumbenzoat	15363401	10
Fagron	Natriumbenzoat	1412	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020-01	2
Fagron	Natriumbenzoat	15363403	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	151004401	3
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044-01	10
Caelo	Natriumbenzoat	15363409	2
Hedinger	Natriumbenzoat	13I27-B03	1
Caelo	Natriumbenzoat	11346109	3
Fagron	Natriumbenzoat	1602020-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	15363414	1
Caelo	Natriumbenzoat	15363424	9
Caelo	Natriumbenzoat	15363413	2
Phönix	Natriumbenzoat	1510044/01	1
Caelo	Natriumbenzoat	10544104	1
Caelo	Natriumbenzoat	151208NB	1
Caelo	Natriumbenzoat	91443209	2
Caelo	Natriumbenzoat	4315A-01891	1
Hedinger/Phönix	Natriumbenzoat	15363413	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137104	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	15363424	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137103	8
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005-01	4
Caelo	Natriumbenzoat	16137112	6
Caelo	Natriumbenzoat	161371	1
Noweda	Natriumbenzoat	16137103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	17055801	5
Euro OCT / Noweda	Natriumbenzoat	1510044-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137118	7
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	1
Caelo	Natriumbenzoat	1610037-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037-01	2
Kehr	Natriumbenzoat	1701045-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	16B23-B06-322528	1
Caelo	Natriumbenzoat	18055805	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	1
Caelo	Natriumbenzoat	17055805	5
Caelo	Natriumbenzoat	17137604	3
Caelo	Natriumbenzoat	5117A-01891	1
Nokun	Natriumbenzoat	17137606	2
Caelo	Natriumbenzoat	17137606	11
Phönix	Natriumbenzoat	17137606	1
Bombastus	Natriumbenzoat	17055805	1
AHD	Natriumbenzoat	17137606	1
AHD	Natriumbenzoat	1711019-01	3
Caelo	Natriumbenzoat	17137609	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	170702401	1
Caelo	Natriumbenzoat	NB20180313	1
Caelo	Natriumbenzoat	17353001	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	171101901	1
Caelo	Natriumbenzoat	17055806	1
Caelo	Natriumbenzoat	17353002	1
calo	Natriumbenzoat	17055805	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034-01	1
Bombastus	Natriumbenzoat	17353011	1
Nachtestung	Natriumbenzoat	300/18	1
Caelo	Natriumbenzoat	19091801	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	18161201	2
Caelo	Natriumbenzoat	17353011	2
Caelo	Natriumbenzoat	17353006	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	180900501	1
Caelo	Natriumbenzoat	18161211	3
Caelo	Natriumbenzoat	19054104	1

- 92 629 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 717 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	107 789
Typ B	0	420	0	110 568
Typ C	0	279	1	92 629

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,6429 % (> 98,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22236	22236	0,00	18,24
21713	22236	4,41	20,74
21825	21825	0,00	19,04
22997	22997	0,00	30,02
22867	22867	0,00	29,92
23900	23900	0,00	32,49
20752	22236	5,92	20,89
22363	22363	0,00	29,22
21607	22363	6,34	22,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcalciumedetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	23434-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcalciumedetat; Natrii calcii edetas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* 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 *Natriumcalciumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumcalciumed…	1705029	23434	40	20170626*
Euro OTC	Natriumcalciumed…	1807024	24145	40	20180725*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 169 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumcalciumedetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumcalciumedetat	1901028	24467	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Natriumcalciumedetat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcalciumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 169
Typ B	0	5	35	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	12,5000 % (> 5,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23434	23434	0,00	35,53
24145	24145	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20662-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcitrat; Natrii citras; Natrii citricum; Natriumcitrat-Dihydrat; Trinatriumcitrat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	20662	40	20120516
Caelo	Natriumcitrat	12045026	20918	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670	60	AR-15-FG-000405-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718	60	20140416
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778	60	20140424
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839	60	0000010492
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997	60	20151130*
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	22843	40	20160711
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016	22859	40	20161102*
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029	22996	40	20170126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 107 749 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- 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
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-01	20652	40
Caelo	Natriumcitrat	12045008	20656	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1604030	22510	40
Caelo	Natriumcitrat	162179	22618	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040	22687	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006	23614	40
Caelo	Natriumcitrat	173236	23789	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035	24151	40
Caelo	Natriumcitrat	182083	24218	40

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumcitrat	1901035	24487	40
Caelo	Natriumcitrat	190890	24533	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1909020	24862	40

- 110 508 Spektren aus insgesamt 2249 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 922 Spektren von 389 *Apo-Ident*-Kunden aus 237 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 230 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Natriumcitrat	1107011-02	1
Caelo	Natriumcitrat	12045002	1
Caelo	Natriumcitrat	11304311	3
Fagron	Natriumcitrat	31051202	1
Caelo	Natriumcitrat	12045006	1
Caelo	Natriumcitrat	12045004	3
Caelo	Natriumcitrat	12045008	4
Fagron	Natriumcitrat	12A05-N04	2
Caelo	Natriumcitrat	1234	3
Fagron	Natriumcitrat	12I10-N01	1
Caelo	Natriumcitrat	12045001	1
Caelo	Natriumcitrat	12045011	6
EuRho	Natriumcitrat	4611M-01900	1
EuRho	Natriumcitrat	1205026-02	1
Caelo	Natriumcitrat	21121203	1
Euro OTC	Natriumcitrat	20200810-6	1
Fagron	Natriumcitrat	3311E-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-02	4
Phönix	Natriumcitrat	1205026-02	1
Caelo	Natriumcitrat	12045016	5
Fagron	Natriumcitrat	12J26-N02	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-01	1
Caelo	Natriumcitrat	12045019	4
Caelo	Natriumcitrat	1151351	2
Phönix	Natriumcitrat	12045019	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1211030-01	10
Euro OTC	Natriumcitrat	1413M-01900	1
Noweda	Natriumcitrat	11127001	1
Caelo	Natriumcitrat	12045026	7
Caelo	Natriumcitrat	12045024	5
Noweda	Natriumcitrat	12045026	1
Fagron	Natriumcitrat	1234567	1
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	6
Phönix	Natriumcitrat	12045024	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	K-280313-1	1
Fagron	Natriumcitrat	712A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	4111Q-01900	1
Gehe	Natriumcitrat	12045026	1
Alliance Healthcare	Natriumcitrat	1211030-01	1
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	1
Caelo	Natriumcitrat	25383143	1
Fagron	Natriumcitrat	12339502	1
Caelo	Natriumcitrat	13089304	2
Euro OTC	Natriumcitrat	2903001-01	1
Test	Natriumcitrat	1234	1
Test	Natriumcitrat		1
Caelo	Natriumcitrat	12045012	1
Fagron	Natriumcitrat	1161207	3
Caelo	Natriumcitrat		8
Caelo	Natriumcitrat	13089308	7
Euro OTC	Natriumcitrat	1305001-01	11
Sanacorp	Natriumcitrat	13089308	1
Euro OTC	Natriumcitrat	22101305	1
Europ Ots Pharma	Natriumcitrat	13089304	1
HiperScan	Natriumcitrat		1
Caelo	Natriumcitrat	1308908	1
Fagron	Natriumcitrat	13B28-N02	5
Euro OTC	Natriumcitrat	30111301	1
Fagron	Natriumcitrat	Probe	1
Caelo	Natriumcitrat	12045016-3451311172	1
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1305001-01	1
Caelo	Natriumcitrat	49131-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	11121303	1
Fagron	Natriumcitrat	241213O1	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1107011-02	1
Caelo	Natriumcitrat	1107011-01	1
Caelo	Natriumcitrat	11219012	3
Euro OTC	Natriumcitrat	1311035-01	23
Caelo	Natriumcitrat	8/AKD41	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-02	1
Caelo	Natriumcitrat	70214PJK01	1
Caelo	Natriumcitrat	13089317	7
Unisan	Natriumcitrat	S/WReferenzUmstell	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1073240	1
Caelo	Natriumcitrat	13089325	3
Caelo	Natriumcitrat	13089329	1
Caelo	Natriumcitrat	13089305	1
Fagron	Natriumcitrat	13D09-N01	4
Caelo	Natriumcitrat	12897	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089331	1
Caelo	Natriumcitrat	13089331	5
Caelo	Natriumcitrat	123Test	6
Caelo	Natriumcitrat	13089335	7
Caelo	Natriumcitrat	131103501	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	13089334	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2114M1900	1
Caelo	Natriumcitrat	14112502	20
Gehe 26.05.2014	Natriumcitrat	13B28-N02	2
Euro OTC	Natriumcitrat	17061407	1
Caelo	Natriumcitrat	1411502	1
Fagron	Natriumcitrat	160614	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1311035-01	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	12045026	1
Caelo	Natriumcitrat	1161207	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	13089319	4
Gehe	Natriumcitrat	1311035-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1404033-01	12
Fagron	Natriumcitrat	13089331	1
Caelo	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Euro OTC	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1311025-01	1
Caelo	Natriumcitrat	220914PML01	1
Fagron	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	3
Caelo	Natriumcitrat	4680	1
Gatt-Koller	Natriumcitrat	1073/04121412	1
Fargon/Alliance HC	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Caelo	Natriumcitrat	1404033-01	3
Caelo	Natriumcitrat	1042	1
Euro OTC	Natriumcitrat	140403301	4
Fagron	Natriumcitrat	13A07-NO1	1
Caelo	Natriumcitrat	13089314	1
Fagron	Natriumcitrat	14112502	2
Caelo	Natriumcitrat	14112517	8
Fagron	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	2
Caelo	Natriumcitrat	14369402	4
EuRho	Natriumcitrat	140403301	1
Caelo	Natriumcitrat	14112520	1
Fagron	Natriumcitrat	1172108	1
Noweda	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	1
EuRho	Natriumcitrat	1211030-01	1
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1412014-01	6
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1404033-01	2
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	8
EuRho	Natriumcitrat	1412014-01	1
Fagron	Natriumcitrat	1176767	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14369406	1
VDL;16.05.15;3,83EUR	Natriumcitrat	14369406	1
Euro OTC	Natriumcitrat	14201401	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1412014-01	15
Caelo	Natriumcitrat	14369406	5
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-300395	4
Euro OTC	Natriumcitrat	23062015C	1
Caelo	Natriumcitrat	123test	4
Caelo	Natriumcitrat	1223test	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13b02300395	1
Caelo	Natriumcitrat	1412014-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14369411	3
Caelo	Natriumcitrat	1234Test	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112517	1
Caelo	Natriumcitrat	14369413	14
Fagron	Natriumcitrat	13D09N01	1
Caelo	Natriumcitrat	14369407	33
Caelo	Natriumcitrat	50815PMS01	1
Caelo	Natriumcitrat	11081514	1
Caelo	Natriumcitrat	17081501	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1436407	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041-01	16
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Natriumcitrat	14369407	1
Bombastus	Natriumcitrat	73155098	1
Caelo	Natriumcitrat	Test	2
Caelo	Natriumcitrat	14112518	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1506041-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14369415	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017-01	27

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	4
Caelo	Natriumcitrat	1511017-01	3
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-312231	5
Caelo	Natriumcitrat	2543	1
Euro OTC	Natriumcitrat	151101701	2
Caelo	Natriumcitrat	123tst	1
Caelo	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	1
Caelo	Natriumcitrat	14369424	4
Caelo	Natriumcitrat	140510/1	1
Phoenix	Natriumcitrat	1511017-01	2
Caelo	Natriumcitrat	123456789	1
Caelo	Natriumcitrat	2413A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	1123588946	1
Caelo	Natriumcitrat	14369416	1
Caelo	Natriumcitrat	123456	1
Caelo	Natriumcitrat	14369423	11
Caelo	Natriumcitrat	123658	1
Caelo	Natriumcitrat	459842	1
Phoenix	Natriumcitrat	1506041-01	1
Caelo	Natriumcitrat	1256825	1
Caelo	Natriumcitrat	14369414	1
Caelo	Natriumcitrat	14838	1
Caelo	Natriumcitrat	154662	1
Caelo	Natriumcitrat	128896	1
Caelo	Natriumcitrat	125874566	1
Fagron	Natriumcitrat	815Q-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat		4
Euro OTC	Natriumcitrat	156422	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2546426	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3454	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1645265	3
Euro OTC	Natriumcitrat	358528	1
Euro OTC	Natriumcitrat	815757/6745	1
Euro OTC	Natriumcitrat	25425	2
Euro OTC	Natriumcitrat	12345	2
Caelo	Natriumcitrat	TestmessungnachRep	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1521017-01	1
Fagron	Natriumcitrat	1511017-01	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112502	1
Noweda	Natriumcitrat	1511017-01	1
EuRho / Phoenix	Natriumcitrat	151101017-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	15111017-01	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-316106	1
Caelo	Natriumcitrat	16095702	3
Caelo	Natriumcitrat	140731NC	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040-01	10
Euro OTC	Natriumcitrat	160740-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1607040-01	5
Fagron	Natriumcitrat	15c27-b01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-321097	1
Euro OTC	Natriumcitrat	345678	1
Aug. Hedinger	Natriumcitrat	8765456	1
Caelo	Natriumcitrat	2345678	1
Euro	Natriumcitrat	1815M-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	1607040-01	4
Fagron	Natriumcitrat	179915	2
Euro OTC	Natriumcitrat	16070-01	1
Caelo	Natriumcitrat	2815A-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-3211097	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3032805	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	160704001	1
Caelo	Natriumcitrat	15212705	3
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016-01	30
Phoenix 30.05.2016	Natriumcitrat	14369423	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016601	1
Caelo	Natriumcitrat	16217901	1
Caelo	Natriumcitrat	1610016-01	3
Caelo	Natriumcitrat	16217902	1
Euro OTC	Natriumcitrat	15212705	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B1-327510	1
Fargon GmbH & Co.KG	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	1
Caelo	Natriumcitrat	16095707	5
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	5
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-323451	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27	1
Caelo	Natriumcitrat	14360407	1
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-326093	1
Anzag	Natriumcitrat	1512705	1
Caelo	Natriumcitrat	16217905	12
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1610016-01	1
Fagron	Natriumcitrat	1211142	2
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331528	14
L12	Natriumcitrat	16217905	1
Noweda	Natriumcitrat	16095707	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-01	23
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-332871	26
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	1
Euro OTC	Natriumcitrat	161001601	1
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	5
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	6
AHD	Natriumcitrat	1607040-01	2
Caelo	Natriumcitrat	16217909	6
fargon	Natriumcitrat	100772-114-91	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335680	24
Caelo	Natriumcitrat	171025NC/16217909	1
Caelo	Natriumcitrat	1701029-01	4
Caelo	Natriumcitrat	16217906	1
Caelo	Natriumcitrat	16217908	1
AHD	Natriumcitrat	1710006-01	2
Euro OTC	Natriumcitrat	4716E-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04338530	28
EuRho	Natriumcitrat	3032981	1
EuRho	Natriumcitrat	1070102901	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335883	2
Caelo	Natriumcitrat	16217914	3
Caelo	Natriumcitrat	16217912	3
Euro OTC	Natriumcitrat	5116E-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	16217913	1
Sanacorp	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	1
Fagron	Natriumcitrat	1190802	1
Unisan	Natriumcitrat	1701029-01	1
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04-341746	2
Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Sanacoro W.E:15.05.14 ...	Natriumcitrat	14112502	1
Fagron	Natriumcitrat	1219546	1
Noweda	Natriumcitrat	1710006-01	1
Kehr	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	1
Caelo	Natriumcitrat	17323601	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumcitrat	1710006-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-01	6
Audor Pharma	Natriumcitrat	171000601	1
Caelo	Natriumcitrat	17H7-B04-345098	1
Noweda	Natriumcitrat	3032981	1
Fagron	Natriumcitrat	17H07	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-02	1
Caelo	Natriumcitrat	1732361	1
AHD	Natriumcitrat	17323602	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-02	3
euro//Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Caelo	Natriumcitrat	17323609	1
Caelo	Natriumcitrat	171006-02	1
Caelo	Natriumcitrat	17323602	2
Caelo	Natriumcitrat	17323608	13
L12	Natriumcitrat	17323608	1
Caelo	Natriumcitrat	30081802	1
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03-350564	1
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-01	8
Phoenix	Natriumcitrat	1710006-02	1
Fagron	Natriumcitrat	1807035-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3048768	2
Delta Apotheke	Natriumcitrat	17323608	1
Caelo	Natriumcitrat	17323612	1
Caelo	Natriumcitrat	1807035-01	2
Caelo	Natriumcitrat	1732608	1
Phönix	Natriumcitrat	1807035-01	1
Caelo	Natriumcitrat	19121802	1
Fagron	Natriumcitrat	18B14-B08-348067	1
Fagron	Natriumcitrat	18B14-B08	1
Nachprüfung	Natriumcitrat	1205026-02	1
Caelo	Natriumcitrat	18208302	2
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-352737	1
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-354812	1
Euro OTC	Natriumcitrat	48(08598497)	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-02	1
Caelo	Natriumcitrat	18208307	3
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-01ciclo	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1901035-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208307	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Natriumcitrat	18208315	1
Fagron	Natriumcitrat	18L13B023549449	1
Caelo	Natriumcitrat	18208315	1

- 91 987 Spektren von 644 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 603 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	107 749
Typ B	0	480	0	110 508
Typ C	0	921	1	91 987

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,8915 % (> 99,5662 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22859	22859	0,00	30,16
22996	22996	0,00	34,38
21997	21997	0,00	31,78
21778	21670	3,72	23,72
21839	21839	0,00	30,19
21670	21670	0,00	20,60
22843	21839	5,67	35,54
20662	21839	3,95	26,19
20918	21670	4,34	21,84
21718	21670	2,90	23,07

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcromoglicat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20775-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcromoglicat; Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas; Natrii cromoglicinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* 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 *Natriumcromoglicat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcromoglicat	12C09-N02	20775	79	1401553
Caelo	Natriumcromoglicat	11114501	20776	80	20110518
Fagron	Natriumcromoglicat	13G24-N04	21260	40	20130515

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	21375	20	1505352
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	21376	110	20130905
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	21981	60	20140505
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	21990	60	20150625
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	22231	60	20151109*
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1703027	23383	40	20170405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 549 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 700 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 450 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1112003-01	20778	40
Fagron	Natriumcromoglicat	15C23-B01-307751	22972	40
Caelo	Natriumcromoglicat	173081	23855	30
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1711024	23871	40
Caelo	Natriumcromoglicat	182657	24382	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1811016	24424	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	21981SI	60
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	21990SI	60
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	22231SI	60
Fagron	Natriumcromoglicat	15C23-B01-307751	22972SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 538 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*.
- 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	Natriumcromoglicat	12301102	1
Fagron	Natriumcromoglicat	13E22-N11	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	1
Caelo	Natriumcromoglicat	5113A-02831	1
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	1
Bombastus	Natriumcromoglicat	15414502	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	170302701	1
Caelo	Natriumcromoglicat	16270705	2

- 92 900 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 821 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcromoglicat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	506	43	107 700
Typ B	0	445	5	110 538
Typ C	0	8	1	92 900

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	92,1676 % (> 91,6211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,8889 % (> 98,2222 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21375	21375	0,00	92,87
20775	20775	0,00	65,94
20776	20775	15,71	82,82
21260	22231	7,56	75,04
21376	21375	4,84	84,76
21981	20775	14,36	79,24
21990	20775	12,93	81,92
22231	22231	0,00	74,45
23383	23383	0,00	73,82

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcyclamat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20917-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcyclamat; Natrii cyclamas; Natrii cyclamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumcyclamat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	20917	40	1401418
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	21380	40	20120423
Caelo	Natriumcyclamat	182167	24379	40	20181023*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumcyclamat*.

- 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	Natriumcyclamat	16119302	23259	40
Caelo	Natriumcyclamat	170411	23853	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	10380915	2
Caelo	Natriumcyclamat	11204205	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	12105622	1
Phoenix	Natriumcyclamat	787/03100611	1
Caelo	Natriumcyclamat	15201601	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201606	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201608	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201614	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	4
Euro OTC	Natriumcyclamat	16119302	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119302/2280217	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119308	3
Caelo	Natriumcyclamat	17041102	5
Caelo	Natriumcyclamat	16119310	1
Caelo	Natriumcyclamat	17362202	4
Caelo	Natriumcyclamat	179617362207	1
Caelo	Natriumcyclamat	18216702	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	18216702	1

- 92 875 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 814 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcyclamat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	30	4	92 875

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	88,2353 % (> 79,4118 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20917	20917	0,00	67,35
21380	20917	12,45	68,88
24379	24379	0,00	69,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumedetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20937-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumedetat; Dinatrii edetas; Natrii aethylendiaminum tetraaceticum; Natrium-EDTA

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumedetat	`13E15-N05`	`20937`	40	`1402193`
Caelo	Natriumedetat	`13142009`	`21362`	40	`20130524`
Caelo	Natriumedetat	`161364`	`22465`	60	`20160504`*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumedetat	1609023	22915	40	20170106*
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	22926	40	20160713
Euro OTC	Natriumedetat	1812016	24414	40	20190116*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumedetat	1609023-01	22950	40
Euro OTC	Natriumedetat	1704011	23390	40
Caelo	Natriumedetat	172618	23663	40
Caelo	Natriumedetat	172618	23818	40
Euro OTC	Natriumedetat	1806007	24157	40
Euro OTC	Natriumedetat	1807025	24159	40
Euro OTC	Natriumedetat	1901032	24472	40

- 110 708 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 394 Spektren von 234 *Apo-Ident*-Kunden aus 120 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 115 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Natriumedetat	11074702	1
Caelo	Natriumedetat	12181703	3
Fagron	Natriumedetat	12E16-N04	2
Fagron	Natriumedetat	601H1300	2
Caelo	Natriumedetat	11074703	1
Caelo	Natriumedetat	3211I-01925	1
Sanacorp	Natriumedetat	12G25-N12	2
Caelo	Natriumedetat	12181706	2
Caelo	Natriumedetat	12E16-N04	1
Fagron	Natriumedetat	813Q-01925	1
Caelo	Natriumedetat	12181704	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Natriumedetat	12181711	1
Caelo	Natriumedetat	92159379	1
Caelo	Natriumedetat	12181711	12
Fagron	Natriumedetat	12G25-N12	3
Fagron	Natriumedetat	12E12-N04	1
Caelo	Natriumedetat	12181714	4
Cranach-Apotheke	Natriumedetat	11a31-no6	1
Fagron	Natriumedetat	601HA062	6
Alliance Healthcare	Natriumedetat	12181714	1
Fagron	Natriumedetat	12g25-n12	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	9
Caelo	Natriumedetat	2913M1925	1
Caelo	Natriumedetat	12254507	1
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	1
Noweda	Natriumedetat	601H1300	1
Alliance Healthcare	Natriumedetat	13E15-N05	2
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	4
Caelo	Natriumedetat	13142004	4
Phönix	Natriumedetat	13142004	1
Caelo	Natriumedetat	13142002	4
Gehe	Natriumedetat	13E15-N05	1
Caelo	Natriumedetat	13142008	6
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	10
Sanacorp	Natriumedetat	6/AKD14	1
Sanacorp	Natriumedetat	13E15-N05	1
Caelo	Natriumedetat	13/23-N03-3472312131	1
Fagron	Natriumedetat	13/23-N03	6
Fagron	Natriumedetat	5012Q-01925	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	13142008	1
Fagron	Natriumedetat	13G15-N03	4
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-289035	1
Caelo	Natriumedetat	13142014	1
Caelo	Natriumedetat	13142010	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumedetat	13142015	4
Fagron	Natriumedetat	13E15-B10-289034	1
	Natriumedetat	13142009	1
Phönix	Natriumedetat	13E15-B10	1
Phönix	Natriumedetat	13G15-N03	1
Caelo	Natriumedetat	13142009	8
Caelo	Natriumedetat	12181702	1
Fagron	Natriumedetat	13I23-NO3	1
Caelo	Natriumedetat	2101414	1
Caelo	Natriumedetat	13395002	3
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290051	8
Anzag	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Fagron	Natriumedetat	914E-01925	1
Caelo	Natriumedetat	13395007	4
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-NO3	1
phönix	Natriumedetat	13142018	1
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
phönix	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Fagron	Natriumedetat	13k19-b02-290051	2
Fagron	Natriumedetat	13K19B02290051	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290052	3
Caelo	Natriumedetat	14270505	2
Caelo	Natriumedetat	14270506	3
Euro OTC	Natriumedetat	13142018	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	14270505	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02	1
Caelo	Natriumedetat	13142018	2
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05	4
Sanacorp	Natriumedetat	1505603	1
Caelo	Natriumedetat	15035604	4
Fagron	Natriumedetat	13K19B02	1
Caelo	Natriumedetat	1427006	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-30773	1
Caelo	Natriumedetat		1
Gehe	Natriumedetat	13142018	1
Fagron	Natriumedetat	11A31-N06Retest	1
Caelo	Natriumedetat	15116603	14
Caelo	Natriumedetat	15035603	2
Caelo	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Caelo	Natriumedetat	11074608	2
Fagron	Natriumedetat	215I-01925	1
Fagron	Natriumedetat	14G03B05309971	1
Fagron	Natriumedetat	601EB262	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-309971	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-307737	6
Noweda/Gehe	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Caelo	Natriumedetat	15427703	13
Caelo	Natriumedetat	15116602	4
phönix	Natriumedetat	15427703	1
Caelo	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Caelo	Natriumedetat	15427704	4
Phoenix	Natriumedetat	15427704	1
Fagron	Natriumedetat	601EB174	1
Sanacorp 28.06.2016	Natriumedetat	15D01-B05-315877	1
Caelo	Natriumedetat	15427705	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	15427705	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05307737	1
Euro OTC	Natriumedetat	15427703	1
Caelo	Natriumedetat	3913A-01925	1
sanacorp	Natriumedetat	16F21-B02-324370	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Natriumedetat	15427704	1
Caelo	Natriumedetat	15427710	5
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-303420	1
Fagron	Natriumedetat	5315A-01925	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-324370	3
Caelo	Natriumedetat	15427714	20
Caelo	Natriumedetat	15427717	8
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325891	2
Fagron	Natriumedetat	15D01-B05-317369	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-327696	5
Bombastus	Natriumedetat		1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	6
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-323074	1
Caelo	Natriumedetat	1517E-01925	1
Caelo	Natriumedetat	16136404	4
Fagron	Natriumedetat	11A31-N06	1
Fagron	Natriumedetat	16F21B02327696	1
Fagron	Natriumedetat	16f21-b02-327696	1
Noweda	Natriumedetat	15427710	1
Caelo	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Fagron	Natriumedetat	601EC350	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02	2
Bombastus	Natriumedetat	16136404	1
Caelo	Natriumedetat	16337302	6
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-329900	1
Phoenix	Natriumedetat	16F21-B02-333607	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-332039	1
Noweda	Natriumedetat	16337312	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-333607	1
Fagron	Natriumedetat	601EE047	2
Caelo	Natriumedetat	16337312	13
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	4
Caelo	Natriumedetat	16337316	5
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	1
Caelo	Natriumedetat	17336102	9
Euro OTC	Natriumedetat	16337312	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08	3
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-338202	1
Caelo	Natriumedetat	14031801	1
Caelo	Natriumedetat	17d25-b08-339881	1
Fagron	Natriumedetat	601H9118	1
kehr	Natriumedetat	17D25-B08-339881	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-339881	3
Fagron	Natriumedetat	17D25B08343253	1
Caelo	Natriumedetat	18007102	2
Delta Apotheke	Natriumedetat	18007102	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-353034	4
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04	1
Fargon	Natriumedetat	18H03-B04-353034	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-343253	1
Caelo	Natriumedetat	10887102	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-355280	2
Fagron	Natriumedetat	18h03-b04-356574	1
Caelo	Natriumedetat	18H03-B04	1
Caelo	Natriumedetat	18007110	3
Fiebig	Natriumedetat	18007110	1

- 92 515 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 710 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	280	0	110 708
Typ C	0	391	3	92 515

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,2386 % (> 98,4772 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20937	20937	0,00	67,73
21362	22465	2,90	65,39
22465	22465	0,00	63,66
24414	24414	0,00	53,46
22915	22915	0,00	64,00
22926	22465	3,74	60,65

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriummethyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22602-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas natricus; Natrium methylparahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358708	22602	40	AR-16-FG-015095-01
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358708	22603	40	20151127

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358713	23093	40	20151127
Caelo	Natriummethyl-4-...	170519	23289	40	20170308*
Caelo	Natriummethyl-4-...	191439	24726	40	20190628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358709	22776	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- 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	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	17051903	1
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	18060801	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24726	24726	0,00	55,07
23093	22602	5,42	57,25
23289	23289	0,00	58,90
22602	22602	0,00	55,54
22603	22602	2,78	56,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumsalicylat, gepulvert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21037-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat, gepulvert; Natrii salicylas plv.; Natrii salicylicum plv.; Salicylsäure Natriumsalz

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumsalicylat, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumsalicylat…	12158307	21037	40	1403225
Caelo	Natriumsalicylat…	13140513	21689	60	20130531
Caelo	Natriumsalicylat…	163053	23052	40	20161118*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumsalicylat, gepulvert.*

- 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	Natriumsalicylat, gepulvert	16305301	22879	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert.*

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 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	Natriumsalicylat, gepulvert	18061305	1
Phoenix	Natriumsalicylat, gepulvert	12158309	1
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	102091210	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Natriumsalicylat, gepulvert	4853/11124512	1
Gehe	Natriumsalicylat, gepulvert	13G31-B03-287961	1

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumsalicylat, gepulvert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	4	1	92 904

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21037	21037	0,00	67,85
21689	21037	3,86	68,61
23052	23052	0,00	66,59

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumtetraborat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20179-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax; Borax; Natrii tetraboricum; Natriumtetraborat-Decahydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Natriumtetraborat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438	60	1412042
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656	60	20140514
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854	60	20150730*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235	60	20151118*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475	60	20160624*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22621	40	20160624*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002	23892	40	20171128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 869 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumtetraborat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	1603043	22508	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036	22713	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046	22990	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1804014	24093	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 33 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	13111207	1
Fagron	Natriumtetraborat	12H09-N03	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1302034-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	130203401	1
Caelo	Natriumtetraborat	11369431	1
Caelo	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	21051402	1
Borax Francais	Natriumtetraborat	1402002-01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Natriumtetraborat	6187/01142114	1
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1408006-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1503043-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	14310905	2
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024-01	3
Phoenix	Natriumtetraborat	1603043-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	160304301	1
Caelo	Natriumtetraborat	1607036-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	16137201	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat		1
Euro/Alliance Healthcare	Natriumtetraborat	171100201	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002-01	3
EuRho	Natriumtetraborat	1607036-01	2
Sanacorp	Natriumtetraborat	171100201	1
Caelo	Natriumtetraborat	16081801	1

- 92 876 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumtetraborat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	367	13	107 869
Typ B	0	159	1	110 828
Typ C	0	33	0	92 876

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	96,5789 % (> 95,7895 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 81,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22621	22621	0,00	41,48
21438	21438	0,00	42,22
21656	22475	5,73	44,31
21854	21854	0,00	39,28
22235	22235	0,00	38,33
22475	22475	0,00	42,71
23892	23892	0,00	30,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Neomycinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20544-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neomycinsulfat; Neomycini sulfas; Neomycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Neomycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Neomycinsulfat	`1303033-03`	21771	60	`AR-15-FG-016582-01`
Caelo	Neomycinsulfat	`13062923`	21814	60	`AR-15-FG-016581-01`
Fagron	Neomycinsulfat	`14C27-B05-302516`	21894	60	`1604527`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961	60	20140418
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276	45	20130315
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381	45	20160212*
Caelo	Neomycinsulfat	161650	23856	30	20160629*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 325 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	20758	40
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	22389	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005	23952	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1903022	24642	40
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894SI	60
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961SI	60
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276SI	45

- 110 663 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 426 Spektren von 222 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 113 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Neomycinsulfat	11C21-N10	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
Fagron	Neomycinsulfat	11/19-N14	4
Caelo	Neomycinsulfat	9105316	1
Fagron	Neomycinsulfat	12I19-N14	1
Caelo	Neomycinsulfat	10157505	5
Caesar&loretz,Phoenix	Neomycinsulfat	12C13-N04	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	7
Caelo	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	24111203	1
Gehe	Neomycinsulfat	183360-0009	1
Fagron	Neomycinsulfat	12C13-N04	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-01	3
Fagron	Neomycinsulfat	12H23-N04	6
Caelo	Neomycinsulfat	12175401	4
Pfizer/Euro OCT Pharma	Neomycinsulfat	1102043-02	2
Alliance Healthcare	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-03	4
Fagron	Neomycinsulfat	NMZ11006K	1
Caelo	Neomycinsulfat	11C21-N10	1
AHD	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-01	10
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276405	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	5
aurica/phoenix	Neomycinsulfat	1102043-02	1
EuRho	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Phönix	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Caelo	Neomycinsulfat	13G09-N07	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N07	14
Alliance Health 13.01.204	Neomycinsulfat	1303033-01	2
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD35	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	10121-N01	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09N07	2
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N06	1
phnoix	Neomycinsulfat	130303301	1
Noweda	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N070129/340	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Neomycinsulfat	19/12	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276410	2
Caelo	Neomycinsulfat	9051402	1
Ashland/Sanacorp	Neomycinsulfat	1303033-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Land/Phönix	Neomycinsulfat	13062905	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-02	14
	Neomycinsulfat	13G09-N07	2
VDL;24.6.14; 3,55EUR	Neomycinsulfat	1303033-02	2
Caelo	Neomycinsulfat	563313062905	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062905	2
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288069	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	16
Pfizer USA / Phönix	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288073	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	3
Caelo	Neomycinsulfat	13D10N05	1
AHD	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	2
Fagron	Neomycinsulfat	FO8469	1
phoenix 13.11.14	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	4312I-01926	1
fargron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Gehe	Neomycinsulfat	194A-01926	1
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD36	1
	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02294696	1
Caelo	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294697	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062908	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02	2
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303001-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02	2
Taoasis/Phoenix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-296724	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-01	14
Caelo	Neomycinsulfat	13062922	1
HenryLamotte	Neomycinsulfat	1502004-01	3
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-302519	4
Euro/Phönix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Fagron	Neomycinsulfat	14c27-B05-302516	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	G73890	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	L34419	3
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05	1
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	2
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	1
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-01	2
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	4
Caesar&Loretz/Noweda	Neomycinsulfat	15298904	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1502004-01	2
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	4
Caelo	Neomycinsulfat	15298902	1
caesar&loretz,AHC,7.3.16	Neomycinsulfat	13062923	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	16019046-01	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314015	4
Sanacorp	Neomycinsulfat	15298902	1
Noweda	Neomycinsulfat	15298902	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J27-B07	1
Cealo/AHD	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-01	26
Jenne	Neomycinsulfat	15237602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	130303303	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	160104601	2
Caelo	Neomycinsulfat	1601046-01	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-02	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	N05780	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122601	1
Caesar&loretz,AHC,05.09...	Neomycinsulfat	15237602	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04314015	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062921	1
Fagron	Neomycinsulfat	15i09-B04-314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	151116N	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122611	2
apo-ident.;4,45EUR; Sanac...	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1
Fragon/Phoenix	Neomycinsulfat	15J09-B04322943	1
euro	Neomycinsulfat	1502004-02	2
Caelo	Neomycinsulfat	16122618	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122612	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-03	16
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10-327433	2
Fagron	Neomycinsulfat	M71862	2
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B01-327433	1
Caesar&Loretz GmbH,18.0...	Neomycinsulfat	16122612	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165004	1
Caelo	Neomycinsulfat	1502004-03	2
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10	1
GEHE	Neomycinsulfat	1502001-03	1
Caelo	Neomycinsulfat	16B10-B50-328165	1
Fagron	Neomycinsulfat	16B10-B50-328165	6
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08	1
Caelo	Neomycinsulfat	161650145351	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-02	24
Caelo	Neomycinsulfat	16165008	1
euro//Noweda	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08-334000	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165016	9
Caelo	Neomycinsulfat	16165015	1
cealo	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	160146-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	17G05-B04	1
Noweda/Euro	Neomycinsulfat		1
Caelo	Neomycinsulfat	16165018	4
Caelo	Neomycinsulfat	1601046	1
Caelo	Neomycinsulfat	1601046-02	2
Eurho	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Kehr	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	17F12-B04	1
Pharmacia & Upjohn Comp...	Neomycinsulfat	16122623	1
Fagron	Neomycinsulfat	100810-112-91	1
Caelo	Neomycinsulfat	N05780	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005-01	17
Pharmacia & Upjohn Comp...	Neomycinsulfat	16165017	1
Fagron	Neomycinsulfat	16B10-B50	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-1	1
Caelo	Neomycinsulfat	18A25-B05-346135	1
Fagron	Neomycinsulfat	18A25-B05-346136	1
Alliance	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	1802005-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe 23.11.18	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-352953	2
Caelo	Neomycinsulfat	18161303	3
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-352957	2
Fagron	Neomycinsulfat	16B28-B05-352957	1
Fagron	Neomycinsulfat	352954	1
AHD	Neomycinsulfat	1802005-01	2
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-354472	1

- 92 483 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 713 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neomycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	282	43	110 663
Typ C	0	396	30	92 483

Die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	86,7692 % (> 85,8462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	92,9577 % (> 92,2535 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21894	21894	0,00	52,75
23856	23856	0,00	51,52
21961	21771	5,52	30,93
22276	21814	2,13	30,11
22381	22381	0,00	31,74
21771	21771	0,00	29,65
21814	21814	0,00	30,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Neostigminbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20717-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neostigminbromid; Neostigmini bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Neostigminbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	10144105	20717	40	20100616
Caelo	Neostigminbromid	12172304	20990	40	1403163
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816	60	AR-15-FG-014460-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919	60	20151002
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI	60	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI	60	20151002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Neostigminbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Neostigminbromid	171319	23369	40
Caelo	Neostigminbromid	17131901	23373	40
Caelo	Neostigminbromid	171319	23369SI	40
Caelo	Neostigminbromid	17131901	23373SI	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	12172304	1
Gehe	Neostigminbromid	13177201	1
Caelo	Neostigminbromid	13177201	1
Gehe	Neostigminbromid	12172307	1
Caelo	Neostigminbromid	131772303A	1
Caelo	Neostigminbromid	13177203	2
Caelo	Neostigminbromid	131772303B	1
Caelo	Neostigminbromid	13177206	5
Caelo	Neostigminbromid	14256802	3
Caelo	Neostigminbromid	15228101	1
Caelo	Neostigminbromid	15228103	1
Hetterich/Noewda	Neostigminbromid	17131901	1
Caelo	Neostigminbromid	17131901	1
Sanacorp	Neostigminbromid	18024902	1

- 92 886 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 816 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neostigminbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	23	0	92 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20717	20990	2,45	70,73
20990	20990	0,00	70,18
21816	21816	0,00	66,33
21919	21816	4,73	70,47

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nichtionische emulgierende Alkohole**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20467-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alcoholes emulsificantes nonionici; Rofetan® NS

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* 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 *Nichtionische emulgierende Alkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nichtionische em…	`13413001`	`21069`	40	`1405257`
Caelo	Nichtionische em…	`13413001`	`21524`	40	`20140116`
apomix	Nichtionische em…	`NS-8350010216`	`23274`	40	`20160718`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nichtionische em…	182021	24282	40	20180725*
Bombastus	Nichtionische em…	19001210	24644	40	20190221
Bombastus	Nichtionische em…	19001210	24664	40	20190221
apomix	Nichtionische em…	NS-8350010618	24695	40	20180925

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

- 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	Nichtionische emulgierende A…	162231	22745	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	171836	23576	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 51 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	267575	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	274059	1
Phönix	Nichtionische emulgierende A…	274059	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	21091302	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	278281	4
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	12254402	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	284009	2
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	14241503	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	292319	8
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	295568	6
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	15287902	3
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	2995568	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	304997	5
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	306666	8
L31	Nichtionische emulgierende A…	16223104	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	3066	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	306665	1
L11	Nichtionische emulgierende A…	17043701	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	311625	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	311625	2

- 92 858 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 811 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nichtionische emulgierende Alkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	51	0	92 858

Die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 88,2353 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24695	24282	7,93	28,44
21069	21069	0,00	27,13
21524	24282	4,64	25,43
23274	24282	3,09	28,07
24282	24282	0,00	28,00
24644	24282	7,20	27,47
24664	24282	6,53	28,16

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nicotinamid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20335-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinamid; Nicotinamidum; Nicotinoylamidum; Nikotinamid

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Nicotinamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nicotinamid	13097506	21364	40	20130416
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643	60	20131121
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251	60	20151203*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374	60	20160210*
Euro OTC	Nicotinamid	1610019	22874	40	20161202*
Caelo	Nicotinamid	163048	23038	40	20161123*
Caelo	Nicotinamid	163048	23050	40	20161123*
Euro OTC	Nicotinamid	1906027	24799	40	20190712*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 869 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Nicotinamid	11001809	20647	40
Caelo	Nicotinamid	161136	22434	60
Caelo	Nicotinamid	161136	22625	40
Euro OTC	Nicotinamid	1707001	23555	40
Caelo	Nicotinamid	173419	23785	40
Euro OTC	Nicotinamid	1801039	23957	40
Euro OTC	Nicotinamid	1812019	24493	40
Caelo	Nicotinamid	190842	24525	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 648 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 66 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Nicotinamid	12133403	2
Caelo	Nicotinamid	12268302	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Nicotinamid	1106044-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	1
Caelo	Nicotinamid	12133403	1
Euro OTC	Nicotinamid	1211031-02	5
Fagron	Nicotinamid	12J02-B03	1
Euro OTC	Nicotinamid	11208021	1
Caelo	Nicotinamid	13097504	1
Caelo	Nicotinamid	13097506	1
Fagron	Nicotinamid	L14020084	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	221406112411	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	4456/10104110	1
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	3
Caelo	Nicotinamid	13352002	1
Phoenix	Nicotinamid	1211031-02	1
VDL;16.04.15;5,60EUR	Nicotinamid	1408019-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	131002501	1
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-01	2
Caelo	Nicotinamid	14246806	1
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-19	1
Euro OTC	Nicotinamid	1503024-02	1
Euro OTC	Nicotinamid	11401052	1
Caelo	Nicotinamid	1511010-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1601045-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1511010-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1610019-01	7
Euro OTC	Nicotinamid	2610019-01	1
Caelo	Nicotinamid	16304803	1
Euro OTC	Nicotinamid	1707001-01	8
Caelo	Nicotinamid	1610019-01	1
Euro OTC	Nicotinamid		1
Caelo	Nicotinamid	17104108	1
Euro OTC	Nicotinamid	1801039-01	5
Caelo	Nicotinamid	1707001-01	1

- 92 843 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 800 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	107 869
Typ B	0	340	0	110 648
Typ C	0	65	1	92 843

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,4848 % (> 93,9394 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23038	23038	0,00	69,87
24799	24799	0,00	67,25
22374	22374	0,00	69,81
22874	22874	0,00	71,04
23050	23050	0,00	69,52
21364	22251	5,42	68,87
21643	22251	3,86	68,36
22251	22251	0,00	68,62

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nicotinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20383-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinsäure; Acidum nicotinicum; Niacin; Nikotinsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Nicotinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692	60	AR-15-FG-008938-01
Fagron	Nicotinsäure	16H19-B02-330121	23225	40	AR-17-FG-016013-01
Euro OTC	Nicotinsäure	1906026	24805	40	20190711*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Nicotinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Nicotinsäure	1801021	23954	40
Fagron	Nicotinsäure	18B15-B07-350570	24592	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
gonmisol	Nicotinsäure	17-18/NCN(P)/B/008	1
Kehr	Nicotinsäure	1801021-01	2

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	3	0	92 906

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24805	24805	0,00	66,84
21692	21692	0,00	61,18
23225	23225	0,00	59,17

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Norethisteronacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20797-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetas; Norethisteronum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* 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 *Norethisteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Norethisteronace…	12L14-N03	20797	40	1401558
Euro OTC	Norethisteronace…	1306033-01	21627	60	1511684
Caelo	Norethisteronace…	15417004	23122	40	1711489
Fagron	Norethisteronace…	17B21-B01-341608	23918	40	20170619
Caelo	Norethisteronace…	182252	24395	40	20181031*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Norethisteronacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	`14H29-B03-325225`	`23171`	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	22061206	1
Fagron	Norethisteronacetat	12C06-N10	2
Bombastus	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Fagron	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-299313	1
Fagron	Norethisteronacetat	14h29-b03-310697	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-302277	2
Fagron	Norethisteronacetat	14D08-B01-292738	1
Fagron	Norethisteronacetat	14d08-b01-292736	1
Euro/Phönix	Norethisteronacetat	1306033-01	1
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-02	2
Fagron	Norethisteronacetat	13D19-N06	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-321322	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-325224	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01	1
Caelo	Norethisteronacetat	15417008	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341607	2
Caelo	Norethisteronacetat	15417001	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341608	1
Phönix	Norethisteronacetat	14H29-B03-315702	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-349111	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-354815	1

- 92 883 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Norethisteronacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	26	0	92 883

Die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 76,9231 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21627	21627	0,00	36,34
20797	20797	0,00	37,53
23122	23122	0,00	35,76
24395	24395	0,00	37,60
23918	24395	2,63	38,16

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nystatin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20116-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nystatin; Nystatinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Nystatin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nystatin	`16272214`	23711	40	20160929
Caelo	Nystatin	`17025110`	23984	40	20170308
Audor	Nystatin	`AP4018717N`	23985	40	20160307

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	24103	40	1807445
Fagron	Nystatin	19B28-B05-191210	24645	40	20190316
Euro OTC	Nystatin	1905014	24780	40	20190709*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Nystatin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Nystatin	16L21-B01-338864	23712	40
Euro OTC	Nystatin	1612001-03	23727	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 257 Spektren von 159 *Apo-Ident*-Kunden aus 95 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 94 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nystatin	11069706	2
Fagron	Nystatin	11C21-N10	1
Euro OTC	Nystatin	1107036-01	4
Caelo	Nystatin	11069731	1
Euro OTC	Nystatin	1107046-01	2
Anzag	Nystatin	2902041-02	1
Phönix	Nystatin	12017005	2
Caelo	Nystatin	11069716	1
Caelo	Nystatin	12017004	3
Caelo	Nystatin	11069719	1
Caelo	Nystatin	11069730	1
Euro OTC	Nystatin	1111057-01	6
Euro OTC	Nystatin	19500711	1
Caelo	Nystatin	12017009	1
Euro OTC	Nystatin	4014991	1
Caelo	Nystatin	C129330	1
Caelo	Nystatin	3101201	1
Caelo	Nystatin	13101201	1
Caelo	Nystatin	13101202	1
EuRho	Nystatin	1107046-01	1
Caelo	Nystatin	1107046-01	1
Gehe	Nystatin	1207009-01	1
Caelo	Nystatin	11069704	1
Fagron	Nystatin	11K11-No4	1
Noweda	Nystatin	1207009-01	1
Fagron	Nystatin	20121202	1
Caelo	Nystatin	12017003	1
Caelo	Nystatin	12017011	2
Sanacorp	Nystatin	1107046-01	1
Euro OTC	Nystatin	1207009-01	6
Phönix/Euro	Nystatin	1111057-01	1
Caelo	Nystatin	12158006	7
EuRho/Anzag	Nystatin	1107036-01	1
Caelo	Nystatin	12017010	1
Gehe	Nystatin	1111057-01	1
Gehe	Nystatin	1107036-01	1
Europharm/Otto	Nystatin	1107046-01	1
Caelo	Nystatin	12158004	3
Euro OTC	Nystatin	1207009-02	2
Fagron	Nystatin	4014376	1
Caelo	Nystatin	12158oo4	1
DSM Caüua S.p.A	Nystatin	1207009-01	1
Fagron	Nystatin	12G04-N12	1
Euro OTC	Nystatin	C129440	1
Euro OTC	Nystatin	C129531	2
Euro OTC	Nystatin	1212024-01	14
Caesar&loretz,Anzag	Nystatin	12158008	3
Caelo	Nystatin	12017015	2
Caelo	Nystatin	12158008	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nystatin	12158019	3
Caelo	Nystatin	12158010	3
Caelo	Nystatin	6082013B	1
Phönix	Nystatin	1212024-01	1
EuRho	Nystatin	1207009-01	1
Caelo	Nystatin	12158005	1
Euro OTC	Nystatin	127009-02	1
Caelo	Nystatin	12158009	1
Caelo	Nystatin	2091304	1
Fagron	Nystatin	12C29-N09	1
Euro OTC	Nystatin	1212024-02	13
Gehe	Nystatin	12158008	1
Caelo	Nystatin	12158020	1
Fagron	Nystatin	13C11-N08	1
Caelo	Nystatin	13173401	7
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	1218008	1
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	13173401	4
Euro OTC	Nystatin	2811032-01	1
Caelo	Nystatin	12158021	2
Sanacorp	Nystatin	1212024-02	1
Phönix	Nystatin	1212024-02	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-01	5
Caelo	Nystatin	12138021	2
Phönix	Nystatin	12158010	1
EUro/AHD	Nystatin	1307053-01	1
Caelo	Nystatin	12158022	1
Euro OTC	Nystatin	121024-01	1
Caelo	Nystatin	121580921	1
Euro OTC	Nystatin	130705301	1
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	13173408	1
Caelo	Nystatin	13173408	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-02	2
Caesar&loretz,AHC	Nystatin	14196509	2
Gehe	Nystatin	1307053-02	1
Euro OTC	Nystatin	C129854	1
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	14363512	1
Caelo	Nystatin	14363514	1
Caelo	Nystatin	15335310	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-01	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-02	1
Caelo	Nystatin	18072105	3
Caelo	Nystatin	1612001-03	1
Caelo	Nystatin	18072109	3
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	16
Caelo	Nystatin	1712010-01	3
Caelo	Nystatin	18072108	2
Euro OTC	Nystatin	161200103	2
Caelo	Nystatin	18072114	6
Caelo	Nystatin	18072014	1
L12	Nystatin	1712010-01	1
Caelo	Nystatin	18072112	1
Nachprüfung	Nystatin	1118E-01941	1
Caelo	Nystatin	18072113	6
Euro OTC	Nystatin	16120001-02	1
Kehr	Nystatin	1612001-02	1
Anzag	Nystatin	1712010-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072113	1
Canea Pharma GmbH	Nystatin	18072121	1
Caelo	Nystatin	18072121	3
Gatt-Koller	Nystatin	1900206	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nystatin	17J25-B01-348043	1
Euro OTC	Nystatin	171201001	1
Caelo	Nystatin	18072123	6
AHD	Nystatin	1612001-01	1
Antibiotice	Nystatin	1712010-01	2
Caelo	Nystatin	18072120	2
Euro OTC	Nystatin	1712010	1
Euro OTC	Nystatin	171201002	3
Euro OTC	Nystatin	1712010-02	5
Fagron	Nystatin	18072112	1
Cealo/Alliance Healthcare	Nystatin	18072118	1
Caelo	Nystatin	18072124	4
Caelo	Nystatin	1(18072128)	1
Nachprüfung	Nystatin	123456	1
Caelo	Nystatin	19028801	1
Noweda	Nystatin	19028801	1

- 92 652 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 736 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nystatin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	150	107	92 652

Die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	58,3658 % (> 57,1984 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23711	24103	4,58	19,46
23984	24103	5,20	20,04
24780	24780	0,00	18,92
23985	24103	8,39	20,49
24103	24103	0,00	19,03
24645	24103	4,99	20,11

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Octenidindihydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20759-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Octenidindihydrochlorid; Octenidini dihydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro…	12115202	20759	40	20120511
Caelo	Octenidindihydro…	13071407	20988	40	1407345
Caelo	Octenidindihydro…	13166806	21331	40	20130718

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro…	15275502	21888	60	20150910
Caelo	Octenidindihydro…	15356601	21947	60	1604116
Caelo	Octenidindihydro…	170423	23307	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro…	163355	23309	40	20170403*
Caelo	Octenidindihydro…	18223413	24597	40	20181005
Caelo	Octenidindihydro…	15356601	21947SI	60	1604116
Caelo	Octenidindihydro…	170423	23307SI	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro…	18223413	24597SI	40	20181005

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 749 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	160330	22485	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	180174	24023	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	21888SI	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	163355	23309SI	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	180174	24023SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 428 Spektren von 212 *Apo-Ident*-Kunden aus 82 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 79 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166808	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166801	1
Apomix/Noweda	Octenidindihydrochlorid	13166813	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166810	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006202	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006203	1
Löwen City-Apotheke Bar…	Octenidindihydrochlorid	2042015	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	15006207	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006207	5
Fresenius	Octenidindihydrochlorid	60715101	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	15006210	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275503	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356603	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356703	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1515E-03732	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	15356703	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032803	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032901	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032902	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032903	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	16032803	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	152755020	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033002	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032909	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033001	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032910	5
Celo	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16277802	8
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325304	9
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325304	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16302910	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	816M-03732	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325406	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	6325305	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325305	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325410	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042602	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042302	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042305	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042304	11
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325408	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042903	16
Audor Pharma	Octenidindihydrochlorid	17042304	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042303	1
Anzag	Octenidindihydrochlorid	17042602	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335502	3
Caesar&Loretz GmbH, 14...	Octenidindihydrochlorid	17042302	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335505	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335504	14
Caesar&Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335509	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1711160HC/16335509	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335508	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335510	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	172118501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335507	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218501	13
Noweda	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
EuRho/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16335508	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	17218501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218506	18
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	172185035514	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218508	16
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218503	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1728506	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16335510	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335506	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218051	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218507	6
Jenne	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
Hepart	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	11071925	1
Kehr	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18017402	33
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13061801	1
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	17218503	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218509	15
Caelo	Octenidindihydrochlorid	300718A	1
Cealo	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218907	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197501	18
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197502	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197504	6
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	18197502	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	181975002	1
AHD	Octenidindihydrochlorid	18197504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	181975025789	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223404	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223403	15
Gehe 21-01-2019	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223407	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223409	10
Fagron	Octenidindihydrochlorid	187223403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223411	3
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223411	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223413	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2(18223413)	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223418	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223419	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223423	1

- 92 481 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 748 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Octenidindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	107 749
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	421	7	92 481

Die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,3645 % (> 97,6636 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23307	23307	0,00	30,08
20759	20988	4,30	28,48
20988	20988	0,00	28,35
21331	21947	8,38	29,65
23309	23309	0,00	28,66
21888	21947	2,24	32,63
21947	21947	0,00	29,39
24597	20988	13,84	28,88

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ofloxacin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21047-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ofloxacin; Ofloxacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ofloxacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ofloxacin	`13A17-N01`	`21047`	40	`1403155`
Fagron	Ofloxacin	`13A17-N01`	`21052`	40	`20130123`
Fagron	Ofloxacin	`13A17-N01`	`21811`	60	`20130123`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918	60	20151006
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	23090	40	1707611
Fagron	Ofloxacin	18J30-B01-360431	24598	40	20190419

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754	40
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811SI	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918SI	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	23090SI	30
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753SI	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754SI	40

- 110 678 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ofloxacin	`13A17-N01`	2
Fagron	Ofloxacin	`15H19-B01-314470`	1
Caelo	Ofloxacin	`15H19-B01`	1
Fragon	Ofloxacin	`15H19-B01-343412`	1

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 825 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ofloxacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	303	7	110 678
Typ C	0	5	0	92 904

Die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	97,7419 % (> 96,7742 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24598	21047	6,31	22,36
21047	21047	0,00	23,67
21052	21047	1,64	22,63
21811	23090	9,30	33,80
21918	23090	7,60	30,13
23090	23090	0,00	20,86

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Omeprazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21098-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* 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 *Omeprazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21787	60	1507407
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21796	60	20140228
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	22284	60	20140528

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22740	40	20151124
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22890	40	20151124
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	23273	40	20150428
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-362735	24768	40	1910227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 107 909 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Omeprazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	23272	40
Fagron	Omeprazol	18K01-B03-358185	24583	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 33 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Omeprazol	15B26-B40-305669	2
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	3
Fagron	Omeprazol	15K12-B02	1
Fagron	Omeprazol	15k12-B02	1
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-525174	2
Fagron	Omeprazol	16B16-B01-52535	1
Fagron	Omeprazol	OPFP16030	1
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	1
Fagron	Omeprazol	16/20-B03-328940	3
Fagron	Omeprazol	16l20-B03-328940	1
Caelo	Omeprazol	16l20-B03-329040	1
Fagron	Omeprazol	17H15-B03-340200	1
Sanacorp	Omeprazol	17H15-B03-342821	1
Fagron	Omeprazol	17H15-B03-342821	3
Fagron	Omeprazol	17h15b0334821	1
Fagron	Omeprazol	17B28-B02-525511	1
Fagron	Omeprazol	17h15-b03-342821	1
Fagron	Omeprazol	17K28-B07-348698	4
Fagron	Omeprazol	17B28-B02-525557	1
Fagron	Omeprazol	18E22B03353496	1
Caelo	Omeprazol	18K01-B03-358185	1
Caelo	Omeprazol	18E22-B03-353496	1

- 92 876 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Omeprazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	107 909
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	33	0	92 876

Die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 81,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24768	24768	0,00	54,14
22284	21787	1,76	51,13
22740	21787	4,76	52,80
22890	21787	4,71	53,06
23273	21787	3,85	52,89
21787	21787	0,00	54,06
21796	21787	3,58	52,74

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ornithinaspartat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20842-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinaspartat; L-Ornithinaspartat; Ornithini aspartas; Ornithinum asparticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ornithinaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	20842	40	1402571
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694	45	1506279
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710	60	1506280

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22599	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22600	40	20141110
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018	22924	40	20161213*
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018-01	23198	40	20161213
Fagron	Ornithinaspartat	17I21-B05-342561	23864	40	1804455

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 345 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 904 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ornithinaspartat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinaspartat	1711015	23899	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1805026	24125	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1907037	24859	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ornithinaspartat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinaspartat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	345	0	107 904
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2609 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22924	22924	0,00	65,19
22599	21694	3,12	66,67
21694	21694	0,00	61,80
23198	21694	6,74	71,65
23864	23864	0,00	61,96
21710	21710	0,00	64,69
20842	20842	0,00	55,99
22600	21710	2,64	64,38

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ornithinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20389-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinhydrochlorid; L-Ornithinhydrochlorid; Ornithini hydrochloridum; Ornithinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ornithinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinhydrochl…	13A03-N05	20967	40	1403094
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	1307028-01	21622	120	20130813
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	1605011	22573	40	20160601*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 049 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ornithinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1612009	22923	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1612009-01	23009	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1704006	23159	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1803018	24085	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1906015	24810	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 7 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13A03-N05	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	4712A-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1014I-03475	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	15A13-B03	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	516Q-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	315E-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1704006-01	1

- 92 902 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 822 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	7	0	92 902

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20967	20967	0,00	77,02
21622	22573	1,98	77,53
22573	22573	0,00	77,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxalsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20458-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxalsäure; Acidum oxalicum cryst.; Kleesäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Oxalsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxalsäure	13353901	21042	40	20131029
Caelo	Oxalsäure	12212410	21066	40	1403223
Caelo	Oxalsäure	13353918	21774	60	20131029

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxalsäure	171140	23287	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	171140	23688	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	18202403	24428	40	1905160

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.

- 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	Oxalsäure	13353905	21453	60

- 110 928 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxalsäure	12212407	1
Caelo	Oxalsäure	12212406	1
Caelo	Oxalsäure	12212411	1
Caelo	Oxalsäure	12147010	1
Nachprüfung	Oxalsäure		1
sanacorp	Oxalsäure	11098213	1
Caelo	Oxalsäure	4812U-01039	1
Caelo	Oxalsäure	13353901	1
Caelo	Oxalsäure	13353907	2
Caelo	Oxalsäure	13353905	2
Caelo	Oxalsäure	13195413	1
Caelo	Oxalsäure	13353910	1
Caelo	Oxalsäure	914E-01039	1
Caelo	Oxalsäure	14334703	1
Caesar&Loretz GmbH/ All...	Oxalsäure	13353920	1
Caelo	Oxalsäure	13353915	1
Caelo	Oxalsäure	10383104	1
Caelo	Oxalsäure	13195414	1
Caelo	Oxalsäure	16297401	1
Caelo	Oxalsäure	11111703	1
Caelo	Oxalsäure	17114003	1
Caelo	Oxalsäure	16050205	1
Caelo	Oxalsäure	7111808	1

- 92 884 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxalsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	253	7	107 989
Typ B	0	60	0	110 928
Typ C	0	16	9	92 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	97,3077 % (> 96,1538 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	64,0000 % (> 52,0000 %)

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
21042	21066	4,27	50,86
21066	21066	0,00	54,94
21774	21066	3,67	51,59
23287	23287	0,00	53,79
23688	23688	0,00	55,01
24428	24428	0,00	45,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxetacain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	23686-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxetacain; Oxetacainum; Oxethazain

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Oxetacain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxetacain	172498	23686	40	20170925*
Audor	Oxetacain	APO10-160120	24104	40	1809415
Caelo	Oxetacain	191134	24757	40	20190523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 50 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxetacain	17249805	23916	50

- 110 938 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxetacain	17249810	2
Kehr	Oxetacain	17249805	1

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxetacain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	50	0	110 938
Typ C	0	3	0	92 906

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23686	23686	0,00	30,13
24104	24104	0,00	29,65
24757	24757	0,00	29,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxybuprocainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20958-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybuprocainhydrochlorid; Oxybuprocaini hydrochloridum; Oxybuprocainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Oxybuprocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybuprocainhydr…	13D16-N12	20958	40	1402060
Fagron	Oxybuprocainhydr…	13J24-B07-295015	21799	60	AR-15-FG-014812-02
Fagron	Oxybuprocainhydr…	15A26-B07-306787	21922	60	20150203
Fagron	Oxybuprocainhydr…	17G21-B03-338576	23745	40	20170823
Fagron	Oxybuprocainhydr…	16L05-B06-334330	23752	40	20170113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23719	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23720	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	18F20-B02-355633	24580	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	21799SI	60
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	21922SI	60

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	12L19N01	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	4612M-03639	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13C01-N01	4
Klenk	Oxybuprocainhydrochlorid	3613M-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	3613N-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13h13-n05	2
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24B07295015	1
Caelo	Oxybuprocainhydrochlorid	14G21B02300384	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07	1

- 92 896 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybuprocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	235	5	110 748
Typ C	0	12	1	92 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	97,9167 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21799	21799	0,00	41,09
23745	20958	9,15	47,17
23752	20958	14,79	46,82
20958	20958	0,00	47,60
21922	21799	9,30	48,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxybutyninhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20565-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybutyninhydrochlorid; Oxybutynini hydrochloridum; Oxybutyninum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Oxybutyninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybutyninhydroc…	13H26-B03-290572	21543	60	AR-15-FG-002173-01
Fagron	Oxybutyninhydroc…	14A29-B09-293841	21704	45	20140227
Fagron	Oxybutyninhydroc…	14I16-B03-312059	22732	40	20141007

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 145 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 104 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Oxybutyninhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	12D24-N07	20565	40
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-321181	23268	40
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	23995	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 79 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-287325	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-307322	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14a29-b09-307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	127979	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300207	4
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16B03300207	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29B09307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-315221	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-b03-315220	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	15F05B03315221	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03-300207	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-318524	4
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	1607080	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300209	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-322538	3
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-321181	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-328916	2
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18B02321181	2
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-328916	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	170925O/16I23-B03-33	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-b03-333371	1
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-32891613	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16123-b03-328916	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-333371	3
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-328916	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344348	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03	2
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid		2
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-Bo3-344350	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	22032E005	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344350	1
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH0122017-2018-1OB	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-346964	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03	1
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH0122017201810B	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-350471	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-346964	1
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH/043/2017-2018	1

- 92 830 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 787 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit

Oxybutyninhydrochlorid geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	145	0	108 104
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	74	5	92 830

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,8621 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	93,6709 % (> 89,8734 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21704	21543	3,99	31,10
22732	21543	3,74	32,65
21543	21543	0,00	32,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxytetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20090-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxytetracyclinhydrochlorid; Oxytetracyclini hydrochloridum; Oxytetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* 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 *Oxytetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxytetracyclinhy…	`12130001`	20847	60	`20120530`
Fagron	Oxytetracyclinhy…	`13D08-N11`	20848	60	`20110131`
Caelo	Oxytetracyclinhy…	`12328103`	21039	40	`20121214`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1306022-02	21600	60	1507542
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1506037	21836	60	20150721*
Fagron	Oxytetracyclinhy…	15D29-B99-309066	21915	60	20150522
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1506037	21999	60	20150721*
Caelo	Oxytetracyclinhy…	16077002	22503	40	AR-16-FG-011460-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025	22546	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025-01	22658	40	AR-16-FG-014422-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025	22669	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025-02	22839	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025-02	22846	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1701034	23137	40	20170314*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1701035-02	23970	40	20170314

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 720 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid-* . Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 107 529 Spektren aus insgesamt 1890 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Oxytetracyclinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23226	40
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23417	40
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	173168	23786	40
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	23971	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 564 Spektren von 226 *Apo-Ident*-Kunden aus 123 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 111 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	6
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	C22H25CIN209	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336510	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-61	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1011045-01	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	6
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	7
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	513E-02865	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	21021305	1
Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	2
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205222-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12g10-n04	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	14
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502802	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	12050-28	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	23
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	2
	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1232814	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328104	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	5041402	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	912A-02865	1
Fagropn	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13I26-N11	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602201	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	13
	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12091405	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290732	1
	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	3
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128003	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	15
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	28011505	1
	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701201	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128004	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	13
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407011202	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301465	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14122-B01-301463	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15051507	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	5
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Alliance	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	4-49732A-2	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301465	1
Norbrook/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-03	5
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	27
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301464	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060108	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603701	1
Norbrook Lab.Ltd.	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	7
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701202	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	29
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-308608	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060377-01	1
Caesar&Loretz GmbH	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603702	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-03	18
Fagro/Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	14122-B01-301464	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077001	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	19
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077003	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	5
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077002	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15116-b02-322907	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202501	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	42
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16044007	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322907	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077007	2
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Caesar u. Loretz/Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
caesar	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077011	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077009	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170313OH/1602025-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077016	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025	3
Apomix/Kehr	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077014	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202502	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-1	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077012	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	36
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077017	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1607716	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170612181	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077015	1
Finteler Apotheke	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Apomix/Phoenix Leipzig ...	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340605	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202502	1
L12	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT160702059	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT150502056	1
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Sanacorp	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	11
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170034-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340606	3
Phoenix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-015415	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1/01034-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103401	2
L12	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	22
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-09	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340611	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340609	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103402	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	181016183	1
L30	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	24
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	163406010	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316806	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301463	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316812	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103301	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	375-18	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	21111815	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	5
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103302	1

- 92 345 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 710 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxytetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	720	0	107 529
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	555	9	92 345

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,1667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,4043 % (> 97,8723 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20848	22503	7,02	31,01
21039	21600	5,67	46,37
21600	21600	0,00	46,70
21836	21836	0,00	31,74
21915	22503	12,09	34,19
22839	22669	9,52	26,82
23137	23137	0,00	36,30
23970	23137	9,45	37,75
22658	22658	0,00	33,90
22669	22669	0,00	34,80
20847	21999	6,23	33,00
21999	21999	0,00	36,45
22503	22503	0,00	36,29
22546	22546	0,00	36,83
22846	22669	5,82	28,44

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Palmitoylascorbinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21053-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmitoylascorbinsäure; Acidum palmitoylascorbinicum; Ascorbylis palmitas; Ascorbylpalmitat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Palmitoylascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Palmitoylascorbi…	`13K04-N01`	21053	40	`1403226`
Fagron	Palmitoylascorbi…	`13C06-B40-291206`	21665	60	`20140306`
Fagron	Palmitoylascorbi…	`15F01-B99-309774`	21851	60	`20150615`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Palmitoylascorbi…	17E18-B06-335527	23520	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbi…	19D25-B04-361254	24665	40	20190517
Fagron	Palmitoylascorbi…	17E18-B06-335527	23520SI	40	20170606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Palmitoylascorbinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	23987	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	24098	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	23987SI	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	24098SI	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	24665SI	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 128 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 74 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	77773	2
PHOENIX 30.06.2014	Palmitoylascorbinsäure	UQ21206229	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74962	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	14I03-N01	1
Bionorica Ethics	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica EthicsGmbH/Sa...	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica Ethics7Noweda	Palmitoylascorbinsäure	82275	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K45532790	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99	3
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	85532	1
Bionorica Ethics/ Noweda	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-52063	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15f01-b99-309774	1
Bionorica ethics	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525122	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525063	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16810-B04525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525228	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04324111	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525358	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure		2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-326543	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525380	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-330625	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-330625	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-329375	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-332623	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-329375	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B-B04-525283	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16l30-B03-525358	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525426	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	10061708	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K47747490	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Euro OTC	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	1630-B03-525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525524	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18b06334914	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18-b06	2
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Palmitoylascorbinsäure	525526	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525426	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525525	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525524	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525525	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525514	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16L30-B03-332623	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K48951290	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	8
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10B03344364	1
Fargon	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-340474	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	925749	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	16130-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	23061810	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K48951390	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525719	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-525632	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525721	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12B09525719	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525721	2
Fagrin/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09525720	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-348867	5
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525836	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-355582	2
L12	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-357638	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04	2
Fargon	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K50642890	1

- 92 781 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 756 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmitoylascorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	124	4	92 781

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	96,8750 % (> 94,5313 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21665	21053	17,57	53,84
21851	21053	21,14	54,58
23520	21053	16,27	57,54
21053	21053	0,00	60,92
24665	21053	10,58	59,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pankreas-Pulver**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20976-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pankreas-Pulver; Pancreatinum; Pancreatis pulvis; Pankreatin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Pankreas-Pulver* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pankreas-Pulver	13118902	20976	40	1402190
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481	60	20131218
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	22482	60	20160527*
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	23757	40	20160527
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	23758	40	20160527

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Pankreas-Pulver*.

- 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	Pankreas-Pulver	173226	23797	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Pankreas-Pulver*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pankreas-Pulver* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22482	22482	0,00	40,60
20976	20976	0,00	33,26
21481	22482	9,86	37,61
23757	22482	3,23	40,63
23758	22482	3,40	40,60

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Papaverinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20481-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Papaverinhydrochlorid; Papaverini hydrochloridum; Papaverinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Papaverinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Papaverinhydroch…	13324310	21735	60	20130920
Caelo	Papaverinhydroch…	123161	23054	40	20121127*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 108 149 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Papaverinhydrochlorid*.
- 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	Papaverinhydrochlorid	163159	23053	40
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315911	23928	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	12166101	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid		1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166112	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12316105	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Papaverinhydrochlorid	2927/07131314	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166105	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	13324306	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324307	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	15160608	2
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315907	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315903	1

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Papaverinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	108 149
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	11	1	92 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21735	23054	11,98	52,21
23054	23054	0,00	52,42

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Paracetamol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20972-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Paracetamol; Acetaminophen; Paracetamolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* 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 *Paracetamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	20972	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	20973	40	1402296
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	20974	40	1402297

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598	60	20120123
Caelo	Paracetamol	15075706	22608	40	20150424
Caelo	Paracetamol	15075707	22822	40	20150424

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Paracetamol*.

- 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	Paracetamol	170284	23852	40
Caelo	Paracetamol	180830	24053	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 38 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Paracetamol	1111024-01	1
Caelo	Paracetamol	11300108	1
Caelo	Paracetamol	10065102	1
Caelo	Paracetamol	11300120	2
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	1
Caelo	Paracetamol	10325020	1
Caelo	Paracetamol	1912M-02045	1
Caelo	Paracetamol	13082011	1
Caelo	Paracetamol	13082010	2
Caelo	Paracetamol	15075704	4
Caelo	Paracetamol	1814U-02045	1
Caelo	Paracetamol	13082005	1
Caelo	Paracetamol	2815I-02045	1
Caelo	Paracetamol	15245902	1
Caelo	Paracetamol	15217704	1
Jenne	Paracetamol	15245901	1
Caelo	Paracetamol	15075708	1
Caelo	Paracetamol	15217710	3
Caelo	Paracetamol	15217712	1
Caelo	Paracetamol	15217708	1
Euro OTC	Paracetamol	17028409	1
Fagron	Paracetamol	13L16-B02-322725	1
Caelo	Paracetamol	17028409	2
Caelo	Paracetamol	17028411	1
Caelo	Paracetamol	18083005	1
Caelo	Paracetamol	18083003	1
Nachprüfung	Paracetamol	15245901	2
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	18083006	1
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	18083008	1

- 92 871 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 802 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Paracetamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	37	1	92 871

Die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
22608	20972	9,00	54,78
20972	20972	0,00	59,85
20973	20973	0,00	59,67
21598	20972	3,57	58,44
22822	20972	8,01	57,52
20974	20974	0,00	56,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Patentblau V**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20469-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Patentblau V; E131; Patentblau V, E131

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Patentblau V* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Patentblau V	12364206	21384	40	1508043
Caelo	Patentblau V	12364206	21385	40	20130110
Caelo	Patentblau V	13351803	21695	60	20131114
Caelo	Patentblau V	13351807	22387	40	1702362
Caelo	Patentblau V	190746	24731	40	20190425*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Patentblau V*.

- 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	Patentblau V	16306902	23214	40
Caelo	Patentblau V	16306902	23215	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Patentblau V	11305302	1
Caelo	Patentblau V	11305303	3
Bombastus	Patentblau V	11305302	1
Caelo	Patentblau V	12364202	1
Caelo	Patentblau V	12364206	2
Caelo	Patentblau V	13351803	1
Caelo	Patentblau V	13351807	5
Caelo	Patentblau V	13351808	1
Caelo	Patentblau V	15060204	1
Caelo	Patentblau V	16306904	1
Caelo	Patentblau V	17034204	3
Bombastus	Patentblau V	17034204	1
Caelo	Patentblau V	17034207	1
Caelo	Patentblau V	150602	1

- 92 886 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 817 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patentblau V* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	59	21	110 908
Typ C	0	19	4	92 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	73,7500 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	82,6087 % (> 69,5652 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24731	24731	0,00	88,87
21384	21384	0,00	98,89
21385	21384	1,87	98,02
21695	22387	2,61	104,16
22387	22387	0,00	103,91

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenazon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`22532-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenazon; Phenazonum; Phenyldimethylpyrazolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* 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 *Phenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenazon	`13G16-B07-287172`	22532	40	`AR-16-FG-011360-01`
Caelo	Phenazon	`15415101`	22576	40	`20151215`
Fagron	Phenazon	`13G16-B07-287172`	22720	40	`20130814`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Phenazon	15415107	22827	40	20151215
Caelo	Phenazon	181347	24259	40	20180629*
Fagron	Phenazon	15H28-B09-322944	24698	40	20150916

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Phenazon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Phenazon	170836	23302	40
Caelo	Phenazon	182565	24369	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenazon	18061101	1

- 92 908 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	1	0	92 908

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8877 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22720	22532	1,32	40,57
24698	24259	9,10	45,22
22532	22532	0,00	40,10
22576	24259	4,39	42,36
22827	24259	5,76	43,37
24259	24259	0,00	41,38

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pheniraminmaleat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20694-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Avil®; Pheniraminhydrogenmaleat; Pheniramini maleas; Pheniraminum maleinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Pheniraminmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pheniraminmaleat	12200502	20694	40	1401559
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	20928	40	20130530
Caelo	Pheniraminmaleat	15172702	22790	40	1908273

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-02	20756	40
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021	23384	40
Caelo	Pheniraminmaleat	173167	23821	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pheniraminmaleat	12I06-N02	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12L04-N05	3
Caelo	Pheniraminmaleat	9276210	1
Alliance Healthcare	Pheniraminmaleat	12L04-N05	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352604	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1209032-01	2
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Cealo	Pheniraminmaleat	12352608	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352602	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-295293	3
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-302272	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-01	1
Supriya LifeScience Ltd...	Pheniraminmaleat	14C25-B01	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-307150	3
Caelo	Pheniraminmaleat	1235611	1
Supriya LifeScience Ltd...	Pheniraminmaleat	SLL/P/1213063	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25-b01-307150	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-02	3
Caelo	Pheniraminmaleat	15172704	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25b01307150	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-328732	2
Caelo	Pheniraminmaleat	15172711	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-322989	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021-01	6
Caelo	Pheniraminmaleat	17316702	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172708	1

- 92 867 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 804 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pheniraminmaleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	42	0	92 867

Die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20694	20694	0,00	26,00
20928	20694	8,64	24,94
22790	22790	0,00	25,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenylbutazon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20447-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenylbutazon; Phenylbutazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Phenylbutazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Phenylbutazon	14057202	21379	40	20140321
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605	60	AR-15-FG-005687-01
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855	60	20150805*
Caelo	Phenylbutazon	161121	22471	60	20160331*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Phenylbutazon*.

- 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	Phenylbutazon	1604033	22563	40
Euro OTC	Phenylbutazon	1804018	24122	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 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	Phenylbutazon	10262901	1
Euro OTC	Phenylbutazon	170612PB/1604033-01	1
Caelo	Phenylbutazon	15218502	1
Fagron	Phenylbutazon	11H26-N02	1
Euro OTC	Phenylbutazon	19091806	1

- 92 904 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylbutazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	5	0	92 904

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21379	21605	3,17	42,01
21605	21605	0,00	41,39
21855	21855	0,00	40,86
22471	22471	0,00	40,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenylephrinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20567-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenylephrinhydrochlorid; Phenylephrini hydrochloridum; Phenylephrinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Phenylephrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenylephrinhydr…	12J19-B40-288254	21051	40	20131210
Fagron	Phenylephrinhydr…	14H13-B02-308438	21960	60	AR-16-FG-008920-01
Fagron	Phenylephrinhydr…	16A20-B07-317987	22388	40	AR-16-FG-013385-01
Euro OTC	Phenylephrinhydr…	1704009	23394	40	20170524*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Phenylephrinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	23263	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	23267	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 55 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Phenylephrinhydrochlorid	12F01-N20	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12C08-N17	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13A03-N09	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12g19-n04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12G19-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13B14-N03	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13G10-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	1021402	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12J19-B40-288253	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293844	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02-299817	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02299817	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299816	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	10091504	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299814	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293845	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-309892	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A-B07-317987	1
Jenne	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08-316796	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-317987	2
Phoenix	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08	1
ALH	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-322159	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-323398	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-334819	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17c23-b04-333880	1
Noweda/Fargon	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-336301	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12031801	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-345401	2
Gatt-Koller	Phenylephrinhydrochlorid	330010164116	1

- 92 854 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 796 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylephrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	54	1	92 854

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,1818 % (> 92,7273 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21051	21960	2,25	48,43
21960	21960	0,00	49,73
23394	23394	0,00	48,28
22388	22388	0,00	47,56

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenytoin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20949-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenytoin; Diphenylhydrantoin; Diphenylhydrantoinum; Phenytoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Phenytoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	20949	40	1401380
Fagron	Phenytoin	15E12-B05-312661	22271	45	20150519
Fagron	Phenytoin	18F01-B02-350492	24438	40	20180705
Fagron	Phenytoin	18F01-B02-350492	24693	40	20180705

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 165 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 084 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Phenytoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	20678	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23110	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23377	40
Fagron	Phenytoin	17L22-B04-345861	23994	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Phenytoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	1
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	1
Caelo	Phenytoin	17L22-B04-345861	1
Fagron	Phenytoin	12C27N13	1

- 92 905 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 825 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenytoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	165	0	108 084
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	4	0	92 905

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,3636 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8867 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20949	20949	0,00	87,20
22271	20949	11,56	89,88
24438	20949	4,79	88,44
24693	20949	2,97	88,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pilocarpinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21519-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pilocarpinhydrochlorid; Pilocarpini hydrochloridum; Pilocarpinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Pilocarpinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pilocarpinhydroc…	12217319	21518	60	20120806
Caelo	Pilocarpinhydroc…	12217319	21519	60	1501660
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1305044-01	21629	60	20130725

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1603047	22553	40	20160429*
Caelo	Pilocarpinhydroc…	171595	23337	40	20170606*
Caelo	Pilocarpinhydroc…	17124208	23371	40	20170607
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1305044-01	21629SI	60	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1603047	22553SI	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 107 849 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.
- 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	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220	24762	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518SI	60
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171595	23337SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	23371SI	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220	24762SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 608 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 63 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	Euroo	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	2211112032607	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-01	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	25051303	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12K07-N09	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217307	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-02	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	5
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217316	1
Sanacorp	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	2
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	13H24-N03	1
Euro OTG	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	2
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	13050-14-01	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-01	4
Gehe	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	19
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	160304702	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	3
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17236401	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	2
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	15B27-B03-309493	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012-01	3
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	18138704	2

- 92 846 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 805 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pilocarpinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	380	0	110 608
Typ C	0	63	0	92 846

Die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 90,4762 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21519	21519	0,00	34,10
21518	21519	8,57	35,56
21629	22553	4,39	35,29
22553	22553	0,00	34,40
23337	23337	0,00	33,53
23371	21519	4,91	35,35

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Poloxamer 407**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20540-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Poloxamer 407; Poloxamera

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Poloxamer 407* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Poloxamer 407	`14196101`	21652	60	`AR-14-FG-013090-01`
Fagron	Poloxamer 407	`14G17-B03-296866`	21726	60	`20140806`
Caelo	Poloxamer 407	`16242605`	23257	40	`20160915`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Poloxamer 407*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	170486	23311	40
Caelo	Poloxamer 407	172921	23810	40
Caelo	Poloxamer 407	181607	24219	40
Caelo	Poloxamer 407	182636	24358	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 65 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	12286801	2
Phonix	Poloxamer 407	12/13-N10	1
Caelo	Poloxamer 407	12286805	1
Fagron	Poloxamer 407	12K23-N03	1
Caelo	Poloxamer 407	13133201	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Fagron	Poloxamer 407	5211Q-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	12286806	1
Fagron	Poloxamer 407	WPWI610C	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-NO1	1
Caelo	Poloxamer 407	13133203	2
Caelo	Poloxamer 407	13133207	1
Caelo	Poloxamer 407	14196108	2
Fagron	Poloxamer 407	914I-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	14196101	2
Sanacorp	Poloxamer 407	14196101	2
Caelo	Poloxamer 407	14196105	1
Fagron	Poloxamer 407	15A26-B03-303503	1
Caelo	Poloxamer 407	14359501	1
Fagron	Poloxamer 407	315E-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	14196104	1
Caelo	Poloxamer 407	15397802	5
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	15183102	1
Caelo	Poloxamer 407	16189302	4
Caelo	Poloxamer 407	15183102	2
Fagron	Poloxamer 407	5315I-07027	1
Euro OTC	Poloxamer 407	15397802	1
Caelo	Poloxamer 407	16242601	3
Caelo	Poloxamer 407	16189301	1
Caelo	Poloxamer 407	162426056	1
Caelo	Poloxamer 407	16242605	1
Caelo	Poloxamer 407	17048601	3
Caelo	Poloxamer 407	17292101	2
Caelo	Poloxamer 407	17048606	2
Caelo	Poloxamer 407	18025101	7
Caelo	Poloxamer 407	18160702	3
Caelo	Poloxamer 407	18160704	1
Caelo	Poloxamer 407	18263605	1

- 92 844 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 794 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Poloxamer 407* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	61	4	92 844

Die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	93,8462 % (> 89,2308 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21652	21652	0,00	39,81
21726	21652	4,73	39,83
23257	21652	3,05	39,90

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Polymyxin-B-sulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20853-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Polymyxin-B-sulfat; Polymixinum-B-sulfuricum; Polymyxini B sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Polymyxin-B-sulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	20853	40	1402691
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094	40	20130829
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	21258	40	1410347

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	21329	40	1411033
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584	60	20130612
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595	45	AR-15-FG-001516-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957	60	20140708
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980	60	AR-16-FG-005387-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323	60	20150902
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451	60	20160318*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016	22542	40	20160509*
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	181154	24407	40	20180507*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 585 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 107 664 Spektren aus insgesamt 1890 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	20904	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13E06-N12	20912	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010	23012	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013	23554	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1802006	23953	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1807004	24143	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1811022	24494	40
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	191131	24752	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1906002	24779	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 98 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12D05-N01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	25101201	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Alliance Healthcare	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	1
EuRho	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13G05-N06	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-01	3
Euroo/Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	11091419	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287953	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13/13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296721	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287954	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	140601202	3
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-02	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	23051502	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1102013-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-03	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	150500501	1
Rondell Apotheke	Polymyxin-B-sulfat	121161	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14H12-B06-304727	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	912A-03315	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	2
Bombastus	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-315692	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	28041730	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	10
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04-322012	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Gehe	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
GEHE	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	170101001	3
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	150725	1
cealo	Polymyxin-B-sulfat	16c01-b04-319432	1
Phönix/Euro	Polymyxin-B-sulfat	1505005-010	1
Sanacorp	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	4
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	15350101	5
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1802006-011	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1802006-01	4
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16G21-B03-333808	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1802006-01	2
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	17H23-B01-344840	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	180200601	1
Gatt-Koller	Polymyxin-B-sulfat	17H23B01344840	1

- 92 811 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 787 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polymyxin-B-sulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	584	1	107 664
Typ B	0	323	37	110 628
Typ C	0	94	4	92 811

Die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	99,8291 % (> 99,3162 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	89,7222 % (> 88,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	95,9184 % (> 92,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22451	22451	0,00	26,76
21329	21329	0,00	25,46
21595	21595	0,00	18,62
21957	22451	1,52	27,08
21094	21980	2,96	21,25
21584	21980	2,83	20,53
21980	21980	0,00	23,15
22323	21980	5,47	19,76
20853	20853	0,00	14,17
21258	21258	0,00	15,05
22542	22542	0,00	18,15
24407	24407	0,00	19,25

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Povidon 25, löslich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20684-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Povidon 25, löslich; Kollidon® 25; Povidon K 25; Povidonum 25, solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Povidon 25, löslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon 25, lösl…	`12032714`	20684	40	`1402437`
Fagron	Povidon 25, lösl…	`12E22-N05`	20770	40	`1411537`
Caelo	Povidon 25, lösl…	`14142103`	21378	40	`AR-15-FG-000596-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Povidon 25, lösl…	13J21-N02	22731	40	AR-16-FG-019116-01
Caelo	Povidon 25, lösl…	16307808	23255	40	AR-17-FG-015299-02
Fagron	Povidon 25, lösl…	15C12-B02-323006	23265	40	1710348
Caelo	Povidon 25, lösl…	180276	24044	40	20180202*
Caelo	Povidon 25, lösl…	191752	24746	40	20190717*
Caelo	Povidon 25, lösl…	191276	24754	40	20190517*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Povidon 25, löslich*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	172091	23619	40
Caelo	Povidon 25, löslich	180766	24245	40
Caelo	Povidon 25, löslich	181820	24246	40
Caelo	Povidon 25, löslich	182383	24291	40
Caelo	Povidon 25, löslich	183000	24396	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	12032714	1
Fagron	Povidon 25, löslich	1127650 9T0	1
Caelo	Povidon 25, löslich	12376301	1
Caelo	Povidon 25, löslich	13323407	2
Caelo	Povidon 25, löslich	14142109	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14142103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14207508	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14207511	4
Fagron	Povidon 25, löslich	2470198 8Q0	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14207517	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14207515	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383101	3
Caelo	Povidon 25, löslich	15383103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051104	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051108	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051101	2
Caelo	Povidon 25, löslich	16051110	1
Fagron	Povidon 25, löslich	15C12-B02-327866	1
Caelo	Povidon 25, löslich	163078085328	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307809	3
Alliance	Povidon 25, löslich	16307808	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307808	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307812	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307811	1
Caelo	Povidon 25, löslich	17209104	3
Caelo	Povidon 25, löslich	17209103	1
Alliance	Povidon 25, löslich	17209106	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18027602	2
Caelo	Povidon 25, löslich	18024602	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18112201	2
Alliance	Povidon 25, löslich	18112201	1
Audor Pharma	Povidon 25, löslich	18112201	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18182002	2
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	18300002	1

- 92 855 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 797 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon 25, löslich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	164	36	110 788
Typ C	0	47	7	92 855

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	82,0000 % (> 80,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	87,0370 % (> 81,4815 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23255	23255	0,00	13,12
22731	22731	0,00	35,44
23265	23265	0,00	21,45
24746	24746	0,00	24,94
24044	24044	0,00	17,69
20684	20684	0,00	15,97
24754	24754	0,00	31,31
21378	21378	0,00	14,32
20770	20770	0,00	15,53

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Povidon-Iod**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20472-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Povidon-Iod; Polyvidon-Iod; Polyvinylpyrrolidoni jodum; Povidonum iodinatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Povidon-Iod* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466	60	20131021
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777	60	20150211
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908	60	20150918*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	15234101	23252	40	AR-17-FG-015433-02
Caelo	Povidon-Iod	15234109	23256	40	20150717
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	23906	40	20160708
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007	24118	40	20180525*
Caelo	Povidon-Iod	182385	24234	40	20180917*
Euro OTC	Povidon-Iod	1905008	24770	40	20190628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 829 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Povidon-Iod*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	21073	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	22675	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007	23435	40
Caelo	Povidon-Iod	180763	24261	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 59 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	4
Caelo	Povidon-Iod	12072605	1
Stumpf	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	11168607	1
Euro OTC	Povidon-Iod	111001302	1
Caelo	Povidon-Iod	12153106	2
Euro OTC	Povidon-Iod	110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	1110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	11168612	1
Noweda	Povidon-Iod	G0354BPZ0	1
BASF, Noweda	Povidon-Iod	1110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	12153110	2
Caelo	Povidon-Iod	12153116	2
Caelo	Povidon-Iod	19061302	1
Caelo	Povidon-Iod	12153119	2
Phönix	Povidon-Iod	1110013-02	1
Fagron	Povidon-Iod	1110013-02	1
Euroo/Phoenix	Povidon-Iod	G3115BPZ0	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1407032-01	5
Caelo	Povidon-Iod	15121402	1
Euro OTC	Povidon-Iod	130901001	1
Caelo	Povidon-Iod	14195810	2
Euroo/Sana	Povidon-Iod	1501029-01	3
Euro OTC	Povidon-Iod	G4208BPZ0	2
Caelo	Povidon-Iod	1407032-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1401029-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-01	1
Caelo	Povidon-Iod	15234101	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1603023-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-02	2
Caelo	Povidon-Iod	15442405	1
Caelo	Povidon-Iod	15234109	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	4
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007-01	1
Caelo	Povidon-Iod	17028102	2
Euro OTC	Povidon-Iod	8051808	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007-01	1

- 92 850 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 798 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon-Iod* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	107 829
Typ B	0	139	21	110 828
Typ C	0	47	12	92 850

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	86,8750 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	79,6610 % (> 74,5763 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24770	24770	0,00	20,72
24118	24118	0,00	28,43
21777	21908	4,26	19,23
23906	21908	8,11	21,63
24234	24234	0,00	20,02
21908	21908	0,00	20,30
23252	23252	0,00	19,20
23256	24770	9,28	19,12
21466	21908	4,74	20,93

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prasteron**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20703-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prasteron; Dehydroepiandrosteron; DHEA; Prasteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prasteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	20703	40	1404310
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	20960	40	1404309
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824	60	20150629*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917	60	20150814
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506	30	20160301*
Euro OTC	Prasteron	1704012	23389	40	20170529*
Euro OTC	Prasteron	1707014	23695	40	20170829*
Fagron	Prasteron	16L13-B01-330724	23865	40	20161228
Euro OTC	Prasteron	1710035	23868	40	20171212*
Euro OTC	Prasteron	1712014	23893	40	20180115*
Audor	Prasteron	APZDHA16003-M	23931	40	1805404
Audor	Prasteron	APZDHAC17003MD	24412	40	20180119
Audor	Prasteron	APZDHAC18004D	24430	40	1906523

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 550 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 107 699 Spektren aus insgesamt 1889 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 520 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147	40
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-1MD	23932	40
Fagron	Prasteron	18C12-B01-347633	23990	40
Euro OTC	Prasteron	1805018	24137	40
Euro OTC	Prasteron	1809010	24318	40
Euro OTC	Prasteron	1809009	24323	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prasteron	1901030	24453	40
Euro OTC	Prasteron	1901031	24454	40
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824SI	60
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917SI	60
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506SI	40
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147SI	40

- 110 468 Spektren aus insgesamt 2250 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 109 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 72 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prasteron	12G04-N19	2
Fragon	Prasteron	12G04-N19	1
Audor Pharma	Prasteron	10050051/1P	1
Euro OTC	Prasteron	1203010-01	1
Euro OTC	Prasteron	22021306	1
Fagron	Prasteron	19061304	1
Fagron	Prasteron	12C26-N09	1
Fagron	Prasteron	12K30-N06	3
Audor Pharma	Prasteron	AP11040002P	2
Euro OTC	Prasteron	2081302	1
Haihang	Prasteron	20130507	1
Euro OTC	Prasteron	9215-4/09	1
Euro OTC	Prasteron	1306021-01	3
Haihang Industry	Prasteron	20130816	4
Euro OTC	Prasteron	XPC0263	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287177	1
Euro OTC	Prasteron	1311002-01	2
Fagron	Prasteron	7013260004	1
Nachprüfung	Prasteron	120022	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02	1
Euro OTC	Prasteron	1401040-01	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293606	1
Fagron	Prasteron	14C18-Bo2-293603	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293602	1
Euro OTC	Prasteron	1409004-01	4
Fagron	Prasteron	14c18b02293602	1
Fagron	Prasteron	14h12b05-297723	1
Euro OTC	Prasteron	5101849	1
Fagron	Prasteron	14H12-B05-297727	2
Euro OTC	Prasteron	T03-04/1412028-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prasteron	26031506	1
Euro OTC	Prasteron	30041509	1
Euro OTC	Prasteron	1412028-01	4
Euro OTC	Prasteron	4091511	1
Euro OTC	Prasteron	1506011-01	3
Caelo	Prasteron	1412028-01	1
NWM Shandong Northwest …	Prasteron	PST151207	1
Fagron	Prasteron	DHEAA150401-1	1
Fagron	Prasteron	C04-140804(M)	1
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	1
Euro OTC	Prasteron	1602018-01	3
Fagron	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Euro OTC	Prasteron	DHEA150801-1	1
EuRho	Prasteron	1311002-01	1
Euro OTC	Prasteron	1602018-02	2
Caelo	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Fagron	Prasteron	1421-B03-300211	1
Euro OTC	Prasteron	23021711	1
Fagron	Prasteron	15I18-B09-316798	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-322246	2
Caelo	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Fargon	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Fagron	Prasteron	16J26-B03-327602	1
Gall Pharma	Prasteron	16/02-B02	1
Euro OTC	Prasteron	1702025-01	5
Euro OTC	Prasteron	1702025	1
Caelo	Prasteron	16I02-B02-326485	1
Caelo	Prasteron	16l02-B02-326485	2
Fagron	Prasteron	16B19-B04-318665	2
Euro OTC	Prasteron	1412028	1
Fagron	Prasteron	27071705	1
Euro OTC	Prasteron	170202501	1
Fagron	Prasteron	16IO2-B02-326485	2
Fagron	Prasteron	16L13-B01-332104	1
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC17003-MD	1
Fagron	Prasteron	17D11-B10-336395	1
Fagron	Prasteron	18B02-B02-345147	1
Fagron	Prasteron	18C12	1
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-M	1
Euro OTC	Prasteron	ZDHAC18002	1
Fagron	Prasteron	18B13-B09346424	1
Euro OTC	Prasteron	1805018-01	2
Euro OTC	Prasteron	1809010-01	1
Euro OTC	Prasteron	1704012-01	1
Euro OTC	Prasteron	180901001	1
Euro OTC	Prasteron	18050118-01	1
Kögl	Prasteron	1803108	1

- 92 800 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 758 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prasteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	550	0	107 699
Typ B	0	458	62	110 468
Typ C	0	104	5	92 800

Die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9091 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	88,0769 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	95,4128 % (> 92,6606 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22506	22506	0,00	47,88
23893	23893	0,00	33,64
24412	23893	1,85	32,85
23389	23389	0,00	26,17
23868	23868	0,00	24,53
24430	24430	0,00	30,07
23695	23695	0,00	35,40
23931	23931	0,00	33,69
20703	20703	0,00	44,98
20960	20960	0,00	42,47
21917	21824	8,63	39,32
21824	21824	0,00	42,72
23865	23695	10,40	40,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednicarbat, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20196-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednicarbat, mikronisiert; Prednicarbatum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prednicarbat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednicarbat, mi…	`12D27-N04`	`20700`	40	`20120509`
Caelo	Prednicarbat, mi…	`13119402`	`20832`	60	`1501576`
Caelo	Prednicarbat, mi…	`13119402`	`20833`	60	`20130517`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednicarbat, mi…	13372404	21368	50	AR-15-FG-007941-02
Caelo	Prednicarbat, mi…	13372404	21369	49	20131119
Fagron	Prednicarbat, mi…	14A27-B02-291256	21572	60	AR-16-FG-011442-01
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1302033-02	21610	60	1509286
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1507011	21858	60	20150730*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1601058	22366	45	20160223*
Fagron	Prednicarbat, mi…	12D27-N04	20700SI	48	20120509
Caelo	Prednicarbat, mi…	13119402	20833SI	30	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi…	13372404	21369SI	33	20131119
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1601058	22366SI	31	20160223*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 626 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 623 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 822 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert.*

- 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	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447	60
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540	40

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	23887	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	24134	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015	24320	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023	24633	40
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572SI	36
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858SI	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447SI	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558SI	25
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703SI	28
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860SI	27
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540SI	19
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	23887SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	24134SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015	24320SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023	24633SI	32

- 110 166 Spektren aus insgesamt 2247 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 792 Spektren von 305 *Apo-Ident*-Kunden aus 190 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 182 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	3
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	12B14-N02	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	C0333/1111070	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	3
Defektur	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12B20-N06	2
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383301	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N06	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	7061303	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-no6	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9G14-N06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9E04-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383309	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13I23-N04	6
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119401	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0555M13I23-N04	1
Sino Phyto	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	9
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224406	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	6
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	9764897	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291258	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14a27-b02-291256	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14B13-B31-291255	1
Apomix/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372419	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	6
Newchem spa/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295797	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295793	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	701867-0001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06303466	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06-303465	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NU0823M	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-02	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Fragron	Prednicarbat, mikronisiert	NV0485M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308162	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181409	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
caesar&loretz,Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	1
Euro	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15g10-b02-310848	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-02	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	12
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-310848	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181404	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-30816	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NUO823M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446302	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-311819	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446305	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446303	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-309682	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446304	1
Fagro/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	5
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001-01	7
Ebert u. Jacobi 02.0...	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160500	1
Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087401	13
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J-B04-316799	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	17
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160314PC	1
AHL	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160518P	1
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18/B01	1
Sonnenberg-Apotheke	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	1
Celo	Prednicarbat, mikronisiert	1687408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B-321005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16987410	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1608710	1
Cealo/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15546306	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609011-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322733	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	3
caesar&loretz GmbH,AHC,...	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087412	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087411	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	3
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	18
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	1
Sanacorp, 01.03.17, 21,...	Prednicarbat, mikronisiert	1687410	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-328270	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013805	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-327344	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1517E-03595	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Noweda/Apomix	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	2
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014003	15
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	2
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-330093	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J28-B01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1612-B01-325758	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-332958	1
Kehr	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014001	2
Hedinger	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014005	12
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16/27-B01-332958	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert		1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	13224402	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-332958	8
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1704003	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	160902	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1704005	1
Newchem Spa/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27-b01-330976	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	23
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220401	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27b01330976	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220407	23
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330977	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	8
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022201	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335531	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	23
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-339079	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-340570	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17c27-b01-339079	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014006	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-341872	7
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315603	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204075515	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	19
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-339079	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220410	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	4
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	19
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	5
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert		1
Anzag	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	174J04-B05-343935	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert		2
EuRho	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX1422M	1
Hepart	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	170702201	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315607	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180101301	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-326113	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	13
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805001-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	9
AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-347486	9
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194103	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-0001	1
Cealo/GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-350264	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	13
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2(18194104)	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180500501	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-01-347486	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01347486	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-01-350264	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352631	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-351177	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	20
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14B03-352560	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180901501	3
AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194112	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-346748	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18197115	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194117	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355727	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	8
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051603	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051604	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3(19051602)	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191431	1

- 92 117 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 641 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednicarbat, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	626	0	107 623
Typ B	0	822	0	110 166
Typ C	0	774	18	92 117

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0415 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,2701 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,7273 % (> 97,3485 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21858	21858	0,00	25,63
22366	22366	0,00	24,85
21369	21368	1,65	24,21
20833	20832	2,08	28,45
20832	20832	0,00	28,52
21572	21572	0,00	27,79
21610	21610	0,00	22,46
21368	21368	0,00	23,82
20700	21572	9,38	28,64

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolon Hydrogensuccinat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20838-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon Hydrogensuccinat; Prednisoloni hydrogenosuccinas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolon Hydr…	13D16-N11	20956	40	1509250
Fagron	Prednisolon Hydr…	14G29-B07-304733	22652	40	1701370
Fagron	Prednisolon Hydr…	14G29-B07-304733	22723	40	20140825

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	`12A20-N11`	20838	40
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	`15C11-B05-344778`	24058	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	1
Phönix	Prednisolon Hydrogensuccinat	13H24-N04	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-305533	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	19081502	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	12L14-N04	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11B05328275	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-338297	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15c11-B05338297	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-344778	3

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 819 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon Hydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	12	0	92 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20956	20956	0,00	37,57
22652	22652	0,00	37,26
22723	22652	1,04	36,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolon, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20773-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon, mikronisiert; Prednisolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prednisolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolon, mik…	12324202	20773	40	20121113
Caelo	Prednisolon, mik…	12324226	21303	39	1411271
Caelo	Prednisolon, mik…	13343105	21449	60	1411232

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1212021-02	21604	60	1411270
Fagron	Prednisolon, mik…	13H07-B02-285592	21660	60	20130909
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1501047-01	21849	60	AR-15-FG-015509-01
Caelo	Prednisolon, mik…	154000	22435	60	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik…	161343	22467	60	20160601*
Fagron	Prednisolon, mik…	14I10-B03-302263	22651	40	20141020
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1607011	22709	40	20160818*
Caelo	Prednisolon, mik…	15400002	22783	40	20160225
Fagron	Prednisolon, mik…	16C15-B01-320761	22803	40	20160407
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1212021-02	21604SI	48	1411270
Fagron	Prednisolon, mik…	13H07-B02-285592	21660SI	60	20130909
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1501047-01	21849SI	30	AR-15-FG-015509-01
Caelo	Prednisolon, mik…	154000	22435SI	59	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik…	161343	22467SI	44	20160601*
Fagron	Prednisolon, mik…	14I10-B03-302263	22651SI	40	20141020
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1607011	22709SI	40	20160818*
Caelo	Prednisolon, mik…	15400002	22783SI	40	20160225
Fagron	Prednisolon, mik…	16C15-B01-320761	22803SI	36	20160407

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 996 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 107 253 Spektren aus insgesamt 1890 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 382 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	20855	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	24602	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21451SI	60
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467SI[†]	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180SI	21
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260SI	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846SI	38
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	24602SI	40

- 110 606 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1085 Spektren von 370 *Apo-Ident*-Kunden aus 266 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 254 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11D13-N05	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196622	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196626	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196627	7
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11J26-N04	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	11/26-N04	1
europharma	Prednisolon, mikronisiert	1002001240	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	7
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196625	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171301	6
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	11j26-N04	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12185702	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171306	2
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	FP01409P	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171302	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171303	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
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324202	9
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11G22-N08	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20021303	1
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324204	4
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324205	12
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196611	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	14
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110805504	3
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	8
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	6
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234205	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12c22-N05	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324207	4
EuRho/Jenne	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	2413Q02105	1
A.H. 05.03.13 ek: 14,08EUR	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12324216	2
Apotheke Mildenau	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324205	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324213	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324216	8
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	2
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324213	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324217	5
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	118055-04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	15
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	4
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324217	1
euroct/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	2
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	25
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	4313E-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196604	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-NO6	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4513U2105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1511011	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324203	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Fargo	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13E15-No6	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324219	7
Sonnenberg-Apotheke	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324221	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13DE15-N06	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	411092-1-P	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	12324221	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	3
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	4
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1314Q2105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324226	6
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	30042014B	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert		2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324220	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B020	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285590	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4712I-02105	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121021-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E13-N06	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202102	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	KO4C20121006	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202101	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343106	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06-289670	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	24
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	613Q-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343104	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	133414	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H7-B02-285590	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13343106	1
anzag	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343111	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20131102	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	13343104	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343101	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343113	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	121202102	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343112	2
Berkel AHK	Prednisolon, mikronisiert	13343115	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343114	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	130F-N04	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343115	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	10
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-Bo5-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20130203M	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	k04c20121219	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13j28-b06-289670	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343116	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294969	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196606	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302265	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05294966	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343111	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14l10-B03302265	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14L10-B03-302269	1
Gehe-Fragon	Prednisolon, mikronisiert	14B18B05294966	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Fischar/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055101	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302265	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055102	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20140502	1
sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	21
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206103	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01-308425	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302271	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1410B03302265	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234556	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206102	18
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01	1
Cealo/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1526108	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206108	12
Fagron	Prednisolon, mikronisiert		1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302266	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	31
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	12
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1108055-05	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206101	7
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	12021-03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206105	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	6
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	15206101	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9193501	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03-302269	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104701	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121221-03	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206101	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316420	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206106	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15k03-b04-314226	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	152006105	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fragon/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	150104701	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400003	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400002	17
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15B18-B05-294969	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104747-01	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	3
Ichthyol gesellschaft	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-319015	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	13
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03B04314226	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	3
Sanacorp WE:01.08.2016 ...	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Euro/ Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	501047-01	1
Caolo- Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206103	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302269	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314357	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	150528P	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400004	16
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1540003	1
Henan Lihua/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15010477-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-B01-320761	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	26
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01320761	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400001	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01320761	1
Ichthyol / Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134302	11
Caesar u. Loretz/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	16134301	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	60367086	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-319992	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16034301	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01321979	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	NEPL160202	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL151202	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134301	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134305	11
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	10
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C-15-B02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1717M-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-b02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400010	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-802	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324945	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09/B07/328220	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16134302	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302263	1
Fragon/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	160711-01	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15400010	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16134308	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134306	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07328220	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343032	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	27
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332929	9
Gehe/Fragon	Prednisolon, mikronisiert	16E09B07328150	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134308	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134310	13
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134303	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B075411	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202201	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1711021A	1
Bomastus / Alliance Hea…	Prednisolon, mikronisiert	16134305	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18138113	1
Apomix	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1613414	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	16134308	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134314	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134316	12
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03332930	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341575	3
AHD	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01-338573	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17020-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01	1
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	12
EuRho/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	2
GEHE	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16e09-B07-329686	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170209	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17f07-b05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170210	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03-345539	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G2B03-345538	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134315	8
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17g2828-b03-345539	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-03	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03-345538	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-Bo1-338573	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	702020-01	1
Fargon/AHD	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	18AB02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348540	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277702	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351226	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277703	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-353242	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277704	9
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-03	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202002	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-354523	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	NEPL180603	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-804	1
Fragon	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351225	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277706	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18h07-b04-353326	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-353326	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104743	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351225	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355631	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727710	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17014-801-340448	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277716	1

- 91 824 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 565 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	996	0	107 253
Typ B	0	382	0	110 606
Typ C	0	1077	8	91 824

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,3976 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,4293 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,2627 % (> 98,9862 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22435	22435	0,00	32,88
22803	22435	3,65	32,69
21604	21604	0,00	32,46
22709	22709	0,00	27,15
21849	21849	0,00	22,72
22651	21303	5,53	40,74
20773	21303	6,03	42,79
21449	21449	0,00	35,38
21660	21449	1,40	35,99
21303	21303	0,00	36,48
22467	22467	0,00	22,39
22783	22435	2,35	31,13

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolonacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20089-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisolinum aceticum; Prednisoloni acetas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* 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 *Prednisolonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	20784	80	20120416
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795	40	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	20877	40	20121112

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	21096	40	20130812
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450	60	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530	60	AR-15-FG-010480-01
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297	45	20160119*
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	24587	40	20151014
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI	49	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI	47	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI	44	20160119*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 605 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 644 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 508 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133	40
Caelo	Prednisolonacetat	180673	24534	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	24636	40
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448SI	44
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710SI	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142SI	24
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133SI	40
Caelo	Prednisolonacetat	180673	24534SI	80
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	24587SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	24636SI	40

- 110 480 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1270 Spektren von 433 *Apo-Ident*-Kunden aus 242 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 232 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	11158002	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-01	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-02	10
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	4
Caelo	Prednisolonacetat	11158003	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2507212106	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091802	6
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	1
Fagron	Prednisolonacetat	11I09N-08	1
Fagron	Prednisolonacetat	12G25-N05	5
Fagron	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091803	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091804	8
Euro OTC	Prednisolonacetat	711212106	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	4
Gehe	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Fargo	Prednisolonacetat	12025-N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	11A31-N03	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091807	5
ANZAG	Prednisolonacetat	12091802	2
Fagron	Prednisolonacetat	113Q-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091808	4
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-01	3
Caelo	Prednisolonacetat	6021306	1
Caelo	Prednisolonacetat	11L21-N03	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10-N05	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	7
Noweda	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L05-N01	5
Caelo	Prednisolonacetat	12091806	3
Sanacorp	Prednisolonacetat	12091808	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091813	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	12091815	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-02	11
Phönix	Prednisolonacetat	11158008	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091810	2
Caelo	Prednisolonacetat		2
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	200540	2
Alliance Healthcare	Prednisolonacetat	12091807	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324504	6
Fagron	Prednisolonacetat	12324502	1
Fagron	Prednisolonacetat	13a07n07	1
Fagron	Prednisolonacetat	13A07-N07	7
Anzag	Prednisolonacetat	13A07N07	1
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2413Q02106	1
A.H. 23.05.13 ek: 5,40EUR	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
Caelo	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324505	16
Alliance	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	11080403	1
Fagron	Prednisolonacetat	180713a	1
Phönix	Prednisolonacetat	1209028-02	1
Fagron	Prednisolonacetat	6082013D	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324506	11
Caelo	Prednisolonacetat	12L05-N01	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10/N05	1
Phönix	Prednisolonacetat	12324506	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-01	20
Caelo	Prednisolonacetat	12324508	9
Caelo	Prednisolonacetat	4313A-02106	1
Noweda	Prednisolonacetat	12324506	1
Caelo	Prednisolonacetat	1234506	1
Fagron	Prednisolonacetat	13D03-N06	1
Fargon	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
Symbiotika/Anzag	Prednisolonacetat	1306040-01	1
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	12
Caelo	Prednisolonacetat	13262601	14
Caelo	Prednisolonacetat	12324509	2
Caelo	Prednisolonacetat	13262602	7
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028	1
Caelo	Prednisolonacetat	27051301	1
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	514U2106	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40	1
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262603	8
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286915	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-02	14
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-1	1
Symbiotica Spec./Phönix	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	10
Euro OTC	Prednisolonacetat	130604002	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	5012I-02106	1
VDL;7,15EUR, 21:06:14	Prednisolonacetat	13262602	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262606	2
Fagron	Prednisolonacetat	200540-0013	1
Fagron	Prednisolonacetat	13262605	1
GEHE 03.07.2014	Prednisolonacetat	13262605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	2
EuRho	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324514	5
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289495	3
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B04-286905	1
Caelo	Prednisolonacetat	313I-02106	1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	13262606	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1203028-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-01	15
Euro OTC	Prednisolonacetat	13262606	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289494	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Phoenix	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Fagron	Prednisolonacetat	12k20-b04293971	1
Gehe	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-01	2
Lihua Pharma	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	14175513	10
noweda	Prednisolonacetat	14175513	1
Gehe	Prednisolonacetat	13262609	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-02	12
Caelo	Prednisolonacetat	12324503	1
Kehr	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293971	2
AHD 23.10.14 EK17,24	Prednisolonacetat	13262601	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262609	2
Caelo	Prednisolonacetat	14175508	13
Cealo	Prednisolonacetat	14175513	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175514	6
Fagron	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	4
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406012-02	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293970	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	289295	1
AHD 06.03.15	Prednisolonacetat	14175508	1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	14175513	1
Noweda	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103601	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-01	19
Caelo	Prednisolonacetat	14175509	8
Phönix	Prednisolonacetat	13262605	2
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055201	7
Euro OTC	Prednisolonacetat	2714U-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055203	2
Lihua Pharm	Prednisolonacetat	K07A20140302M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1460614-01	1
Noweda 18.05.2015	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-302562	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380901	14
Caelo	Prednisolonacetat	15055202	15
A.H.D.	Prednisolonacetat	14175514	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-299293	2
Noweda	Prednisolonacetat	15055202	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04B03299295	1
caesar&loretz,Phönix	Prednisolonacetat	15055202	2
Caelo	Prednisolonacetat	14175512	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-02	30
Fagron	Prednisolonacetat	K07A20130903M	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-308582	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	14380902	10
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07A20140304M	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380302	1
AllianceHealthcare	Prednisolonacetat	15055201	1
Caelo	Prednisolonacetat	1475509	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055206	8
Fragron	Prednisolonacetat	K07A20131101M	1
Caelo	Prednisolonacetat	1480905	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380904	2
Euro OTC	Prednisolonacetat		2
Caelo	Prednisolonacetat	14380909	11
Caelo	Prednisolonacetat	14380905	15
Sanacorp	Prednisolonacetat	15055206	1
Henan Lihua Pharmaceuti...	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Euroo/Gehe	Prednisolonacetat	1501036-02	1
sanacorp	Prednisolonacetat	14380909	1
caesar&loretz	Prednisolonacetat	14380909	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020-01	28
EuRho	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14380901	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14175509	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380910	11
Caeasar/Loretz,Fa.Gehe	Prednisolonacetat	14380910	1
phönix	Prednisolonacetat	1512020-01	1
apo-ident	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1512020-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	1616I-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398302	11
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302566	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15055201	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15398302	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398304	6
phönix	Prednisolonacetat	14380902	2
Caelo	Prednisolonacetat	15398303	10
	Prednisolonacetat	15398303	1
Fagron	Prednisolonacetat	15803-B05	1
Caesar&Loretz,Phönix,08...	Prednisolonacetat	15398302	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	151202001	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398307	9
Caesar&loretz,Phoenix,2...	Prednisolonacetat		1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2215I-02106	1
Wolf-Apotheke	Prednisolonacetat	14380911	1
Caelo	Prednisolonacetat	20160727Ma1	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398306	5
phönix	Prednisolonacetat	14380910	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15398408	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302564	13
phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
Noweda	Prednisolonacetat	15398303	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398401	8
Caesar&loretz,AHC,29.08...	Prednisolonacetat	15398306	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398408	10
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-01	81
Fagron	Prednisolonacetat	15b03-b05-302564	1
Caesar&Loretz GmbH	Prednisolonacetat	15396408	1
Fagron	Prednisolonacetat	115B03-B05-308582	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398402	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	161005PA	1
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-321001	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	15398407	8
Bombastus	Prednisolonacetat	2255	1
phönix	Prednisolonacetat	15398402	1
Fagron	Prednisolonacetat	15398401	1
Caelo	Prednisolonacetat	15344002	1
Caelo	Prednisolonacetat	1607010-01	4
phönix	Prednisolonacetat	1438910	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246801	14
Phoenix	Prednisolonacetat	14380905	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103602	1
Caelo	Prednisolonacetat	1624801	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246804	8
L12/Apomix	Prednisolonacetat	16246804	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246802	9
Phönix	Prednisolonacetat	16246804	1
Caelo	Prednisolonacetat	15396304	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246803	13
Caelo	Prednisolonacetat	160701001	2
Caelo	Prednisolonacetat	14380903	2
phönix	Prednisolonacetat	16246803	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-10	1
Caelo	Prednisolonacetat	717Q-02106	1
PhönixWE:10.02.2017 E...	Prednisolonacetat	16246806	1
Caelo	Prednisolonacetat	151202001	1
Caelo	Prednisolonacetat	165246802	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246805	1
Caesar&LoretzGmbH,11,03...	Prednisolonacetat	16246803	1
Caelo	Prednisolonacetat	162468	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246806	8
Caelo	Prednisolonacetat	16246807	12
Gehe	Prednisolonacetat	16246806	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246808	11
Caelo	Prednisolonacetat	1624806	1
phönix	Prednisolonacetat	16246806	1
Gehe	Prednisolonacetat	16246803	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	170413PA/1607010-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03B05302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-317179	1
Phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
Noweda	Prednisolonacetat	K07D20150105M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	160701001	2
Fagron	Prednisolonacetat	K07D20150105M	2
L12	Prednisolonacetat	16246803	1
GEHE	Prednisolonacetat	16246807	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-331154	3
Caelo	Prednisolonacetat	16246809	1
Fagron	Prednisolonacetat	15123-B04-327929	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246811	4
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-01	25
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-323268	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086103	12
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Prednisolonacetat	17086103	2
Anzag	Prednisolonacetat	16246812	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246812	3
Caelo	Prednisolonacetat	17086102	7
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	16246812	1
Caelo	Prednisolonacetat	16248808	1
Delta	Prednisolonacetat	17086103	1
Caelo	Prednisolonacetat	170104101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Prednisolonacetat	16246807	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334688	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	17086103	1
Fagron	Prednisolonacetat	5444	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Prednisolonacetat	17185601	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07D20161003M	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185603	14
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104101	2
Caelo	Prednisolonacetat	17086105	8
Caelo	Prednisolonacetat	17185602	11
Caelo	Prednisolonacetat	17086104	12
Noweda	Prednisolonacetat	1523-B04-334688	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086106	2
Caelo	Prednisolonacetat	1701041-01	1
Noweda/EuRo	Prednisolonacetat	1607010-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	1523-B04	1
Phönix	Prednisolonacetat	17185602	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17086104	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086101	9
Caelo	Prednisolonacetat	17185601	13
Caelo	Prednisolonacetat	32304015	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086103/1110917	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185601	1
Caelo	Prednisolonacetat	162446808	1
Fagron	Prednisolonacetat	1607010-01	1
GEHE	Prednisolonacetat	17185601	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-02	16
Fagron	Prednisolonacetat		1
Caelo	Prednisolonacetat	1701041-02	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-336299	1
Eurho	Prednisolonacetat	1701041-01	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104102	1
Caelo	Prednisolonacetat	170861015494	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15123-B04-341793	1
Bombastus	Prednisolonacetat	17185601	1
Fagron	Prednisolonacetat	17189601	1
Caelo	Prednisolonacetat	171856010	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-340335	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-03	4
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185602	1
Phönix W.E:17.03.18 E.…	Prednisolonacetat	17185601	1
Caelo	Prednisolonacetat	18004401	10
Delta	Prednisolonacetat	17185602	1
Fagron	Prednisolonacetat	12h14-n07	1
Gehe/EuRo	Prednisolonacetat	1701041-02	1
Noweda	Prednisolonacetat	17010410203707556	1
EuRho	Prednisolonacetat	1701041-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	15123-B4-334688	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-341793	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-334702	1
EuRho/Noweda	Prednisolonacetat	18004401	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185604	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-01	20
Caelo	Prednisolonacetat	18067301	2
EuRho	Prednisolonacetat	170104102	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18004403	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15123-B04-334688	2
Caelo	Prednisolonacetat	18004402	5
Caelo	Prednisolonacetat	18067302	5
Caelo	Prednisolonacetat	18004403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	18004903	1
L30	Prednisolonacetat	18004402	1
Caelo	Prednisolonacetat	180673025724	1
Fagron	Prednisolonacetat	1805009-01	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	18067303	2
EuRho	Prednisolonacetat	1406014-02	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-341793	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334702	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067303	6
EuRho	Prednisolonacetat	1805009-01	2
Caelo	Prednisolonacetat	18067309	12
Euro OTC	Prednisolonacetat	18067302	1
Caelo	Prednisolonacetat	32304	1
Caelo	Prednisolonacetat	18398303	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067307	6
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-02	9
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	2
L30	Prednisolonacetat	18067303	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067309-P20180115Ma	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067307	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067310	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067314	1
EuRho	Prednisolonacetat	1805009-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	180500903	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067310	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067317	4
Caelo	Prednisolonacetat	18067314	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18067320	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	190303101	1
Caelo	Prednisolonacetat	1867314	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031-01	3
Fiebig	Prednisolonacetat	18067307	1
Fiebig	Prednisolonacetat	18067317	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2(1903031-01)	1

- 91 639 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 594 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	605	0	107 644
Typ B	0	508	0	110 480
Typ C	0	1251	19	91 639

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0083 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,8189 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,5039 % (> 98,2677 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20795	21530	4,92	38,78
20784	22297	5,59	42,20
21096	22297	3,64	39,44
21450	22297	5,89	35,22
21448	21530	3,61	38,06
20877	21530	4,44	40,33
21530	21530	0,00	37,86
22297	22297	0,00	37,40
24587	22297	8,71	36,72

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20212-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium; Prednisoloni natrii phosphas; Prednisolonum natrii phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolondihyd…	13304703	20923	40	20130904
Caelo	Prednisolondihyd…	13304704	21412	60	1411052

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolondihyd…	14E07-B06-295251	21571	60	20140623
Caelo	Prednisolondihyd…	16174715	23271	40	20160930
Fagron	Prednisolondihyd…	18D23-B08-351348	24293	40	1812421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

- 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	Prednisolondihydrogenphospha…	13304704	21413	60
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03-328918	23270	40

- 110 888 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 102 Spektren von 39 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	11C18-N11	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	12H30-N08	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13A10-N04	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	11K11-N11	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13C26N06	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13H19N04	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13I27-N01	3
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	14196602	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13/27-N01	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14E07-B06-295251	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14E07-B06-295253	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14G30-B09-303012	6
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14G30-B09-303014	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14G30-B09	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	NU1356	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	15199602	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15f29-b11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15F29-B11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-313610	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14g30-b09-303014	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-312722	5
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	15199603	1
Newchem spa	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-313610	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-317180	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-318738	2
Alte Apotheke	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27B09-318738	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-322162	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-322163	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09	3
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174702	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174701	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-326263	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27B09-326263	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174710	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174706	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03-328918	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16/14-B03-328169	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	17077502	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17B08-B05-337466	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15k27-b09-318738	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17B08B05337466	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17/27-b03-342560	1
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-345405	6
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-344246	1
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-342560	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18024602	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18024604	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-344246	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-345405	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194001	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194006	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18D23-B08-353343	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194011	1

- 92 807 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 777 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	234	6	108 009
Typ B	0	100	0	110 888
Typ C	0	101	1	92 807

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	97,5000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0196 % (> 96,0784 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24293	24293	0,00	18,61
20923	21412	8,80	36,51
21412	21412	0,00	31,12
21571	21412	9,39	44,92
23271	21412	10,92	44,86

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednison**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20002-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednison; Prednisonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prednison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednison	12232716	21408	60	20120829
Caelo	Prednison	12232716	21409	60	20120829
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	21573	60	20131223

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616	60	1605276
Euro OTC	Prednison	1604051	22557	40	20160523*
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227	40	20161221
Euro OTC	Prednison	1604051	22557SI	40	20160523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 329 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prednison	1702008	23179	40
Caelo	Prednison	171665	23341	20
Caelo	Prednison	17166504	23578	30
Caelo	Prednison	12232716	21408SI	60
Caelo	Prednison	12232716	21409SI	60
Euro OTC	Prednison	1702008	23179SI	29
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227SI	30
Caelo	Prednison	171665	23341SI	30
Caelo	Prednison	17166504	23578SI	30

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 659 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 51 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Prednison	11D08-N05	1
Caelo	Prednison	12177604	1
Caelo	Prednison	204312107	1
Gehe	Prednison	12L14-M03	1
Caelo	Prednison	10037826	1
Caelo	Prednison	10037817	1
Caelo	Prednison	12232705	3
Fagron	Prednison	13C13-N08	1
Fagron	Prednison	21021401	1
Caelo	Prednison	2114Q2107	1
Gehe	Prednison	13C13-N08	1
Gehe	Prednison	12232714	1
Fagron	Prednison	12E02-N10	1
Fagron	Prednison	12E02-N01	1
Caelo	Prednison	12232714	1
Caelo	Prednison	5087	1
Caelo	Prednison	12232713	1
Euro OTC	Prednison	1401042-02	1
sanacorp	Prednison	13262302	1
Caelo	Prednison	15218602	4
Caelo	Prednison	13262304	3
Caelo	Prednison	15218606	3
Caelo	Prednison	15218607	1
Fagron	Prednison	15218608	1
Euro OTC	Prednison	1501043-03	4
Caelo	Prednison	16277206	1
Euro OTC	Prednison	1501043-02	1
Caelo	Prednison	16277201	1
Euro OTC	Prednison	1604501-01	1
Euro OTC	Prednison	150043-03	1
Sanacorp	Prednison	16277206	1
Caelo	Prednison	17166502	1
Caelo	Prednison	17166507	3
Caelo	Prednison	17166504	1
Fagron	Prednison	16H04-B04-334368	1
Euro OTC	Prednison	1604051-01	1
Euro OTC	Prednison	1702008-01	1

- 92 858 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 795 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	329	0	110 659
Typ C	0	50	1	92 858

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,1763 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,0392 % (> 92,1569 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21408	21616	8,03	27,67
22557	22557	0,00	24,34
21409	21616	5,69	24,61
21616	21616	0,00	20,86
23227	22557	4,17	27,57
21573	21616	5,66	24,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pregnenolon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20721-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pregnenolon; Pregnenolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Pregnenolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pregnenolon	1204040-01	20721	40	1404311
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	21679	60	8985
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355	45	9338

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375	45	20160208*
Euro OTC	Pregnenolon	1612019	22979	40	20170131*
Fagron	Pregnenolon	18L27-B02-357840	24704	40	20190220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 979 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Pregnenolon*.

- 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	Pregnenolon	1606028	22706	40
Euro OTC	Pregnenolon	1709017	23696	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 85 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Pregnenolon	AP10L10-M01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP1109007-01P	1
KS Pharma	Pregnenolon	ZH-111119	1
Koisser	Pregnenolon	ZH-130802	1
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	1
Haihang Industry	Pregnenolon	20140329	1
Koisser Pharma	Pregnenolon	ZH-131001	1
Fagron	Pregnenolon	14B18-B04-291917	1
Euro OTC	Pregnenolon	1402025-01	1
NWM Shandong Northwest ...	Pregnenolon	PRN151219	1
NWM CHina	Pregnenolon	PR150329	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-150801(M)P	3
Euro OTC	Pregnenolon	1606028-01	10
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-160801(M)P	2
Euro OTC	Pregnenolon	1612019-01	51
Euro OTC	Pregnenolon	1602001-01	1
Fagron	Pregnenolon	16L29-B02331611	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201(M)P	3
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201	2
gehe	Pregnenolon	Apc07160801	1

- 92 824 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pregnenolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	107 979
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	85	0	92 824

Die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24704	21679	6,64	32,80
20721	20721	0,00	26,75
22355	22355	0,00	32,95
22979	22979	0,00	28,24
22375	22375	0,00	27,02
21679	21679	0,00	24,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prilocainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21048-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prilocainhydrochlorid; Prilocaini hydrochloridum; Prilocainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Prilocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prilocainhydroch…	`13I02-N03`	21048	40	`1403257`
Fagron	Prilocainhydroch…	`13I02-N03`	21050	40	`20130918`
Fagron	Prilocainhydroch…	`14H13-B03-297591`	21800	60	`AR-15-FG-016323-01`
Caelo	Prilocainhydroch…	`15230305`	21926	60	`20150723`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 193 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250	40
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800SI	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926SI	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250SI	33

- 110 795 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prilocainhydrochlorid	14A03-B34-290281	1
GEHE 02.05.2013	Prilocainhydrochlorid		1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15E15-B04-307730	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I032-N03	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02325756	1
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230304	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02-332956	2
Fargon	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02332956	2
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05-340539	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17Ho2Bo5348769	1

- 92 895 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 816 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prilocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	192	1	110 795
Typ C	0	14	0	92 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,4819 % (> 97,9275 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21048	21048	0,00	39,89
21050	21048	1,15	40,65
21800	21800	0,00	42,77
21926	21800	2,61	46,15

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Procainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20042-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; Novocain®-Hydrochlorid; Procaini hydrochloridum; Procainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Procainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Procainhydrochlo…	13109906	21785	60	AR-15-FG-008935-01
Caelo	Procainhydrochlo…	15006906	22247	60	20150209
Fagron	Procainhydrochlo…	13F12-B40-301798	22260	60	20141210
Euro OTC	Procainhydrochlo…	1601014	22306	60	20160203*
Fagron	Procainhydrochlo…	15J27-B10-322937	23379	40	20151113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Procainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	161378	22624	40
Caelo	Procainhydrochlorid	171675	23634	40
Caelo	Procainhydrochlorid	182764	24393	40
Caelo	Procainhydrochlorid	190440	24526	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 107 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 59 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	10159723	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-01	1
Anzag	Procainhydrochlorid	60998058	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	200644	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370204	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159729	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370203	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370206	1
Caelo	Procainhydrochlorid	12177801	5
Caelo	Procainhydrochlorid	10159721	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370215	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-03	3
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	1
Herstellung	Procainhydrochlorid	12177801	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370216	2
Caelo	Procainhydrochlorid	11370219	1
Caelo	Procainhydrochlorid	131099903	1
Koisser	Procainhydrochlorid	11370218	1
Fagron	Procainhydrochlorid	12I10-N07	1
Fagron	Procainhydrochlorid	10H11-N25	1
Fagron	Procainhydrochlorid	1651212	1
Caelo	Procainhydrochlorid	60998127	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13109908	2
China Medica	Procainhydrochlorid	13109911	1
Phönix 08.01.2014	Procainhydrochlorid	1104012-03	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-04	3
Phönix Gotha	Procainhydrochlorid	190311	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Procainhydrochlorid	39/12	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109915	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13I09-N08	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-05	4
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	1
Alliance Health 09.09.2...	Procainhydrochlorid	1104012-05	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13/09-N08	1
Gatt-Koller / Phoenix	Procainhydrochlorid	4428/10122714	2
Euro OTC	Procainhydrochlorid	5127	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109905	1
Caelo	Procainhydrochlorid	7011506	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109916	2
Fagron	Procainhydrochlorid	13/30-N06	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164408	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-01	4
Caelo	Procainhydrochlorid	15006902	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164409	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-02	1
Noweda	Procainhydrochlorid	1309N08	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	14164413	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	3
Caelo	Procainhydrochlorid	13F12-B40-302510	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164413	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-01	8
Caelo	Procainhydrochlorid	15006909	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006912	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	15006913	1
Fagron	Procainhydrochlorid	15006906	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-02	9
Caelo	Procainhydrochlorid	13130-N06	1
Caelo	Procainhydrochlorid	16137812	3
Caelo	Procainhydrochlorid	16173906	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17167504	1
Caelo	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17167505	1
Caelo	Procainhydrochlorid	18041806	1
VEB Jenapharmn	Procainhydrochlorid	1011989	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17343311	1

- 92 802 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 768 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Procainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	106	1	92 802

Die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0654 % (> 96,2617 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21785	21785	0,00	50,94
22247	21785	5,12	55,09
22260	21785	4,76	54,97
22306	22306	0,00	52,39
23379	21785	1,54	50,48

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Progesteron, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20024-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Progesteron, mikronisiert; Progesteronum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Progesteron, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Progesteron, mik…	1111053-01	20718	30	20120119
Euro OTC	Progesteron, mik…	1506033	21868	60	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik…	1506034	21870	60	0000010483

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Progesteron, mik…	1509008	21907	60	20150914*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1511008	22226	60	20151119*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1601009	22301	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1601001	22303	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1603004	22525	40	20160406*
Fagron	Progesteron, mik…	16A20-B02-319103	22830	40	20160209
Caelo	Progesteron, mik…	15319601	22831	40	20151014
Caelo	Progesteron, mik…	17060903	23249	40	20170315
Euro OTC	Progesteron, mik…	1506033	21868SI	30	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik…	1601009	22301SI	45	20160128*
Fagron	Progesteron, mik…	16A20-B02-319103	22830SI	40	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 635 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 107 614 Spektren aus insgesamt 1891 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2213 Spektren von 62 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788	40

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036	23947	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1802030	24067	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020	24138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809018	24328	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017	24334	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012-01	24335	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033	24345	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901021	24447	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022	24455	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1904033	24606	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	191287	24750	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023	24765	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905022	24790	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	21868SI[†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	21870SI	59
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	21907SI	53
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	22226SI	27
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	22303SI	44
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603004	22525SI	31
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529SI	29
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705SI	38
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819SI	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	22831SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148SI	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	23249SI	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536SI	28
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541SI	25
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732SI	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838SI	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844SI	23
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036	23947SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1802030	24067SI	32
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020	24138SI	35
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809018	24328SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017	24334SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012-01	24335SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033	24345SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901021	24447SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022	24455SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1904033	24606SI	39
Caelo	Progesteron, mikronisiert	191287	24750SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023	24765SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905022	24790SI	40

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

- 108 775 Spektren aus insgesamt 2227 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1528 Spektren von 219 *Apo-Ident*-Kunden aus 316 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 307 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195408	1
Klenk	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177221	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05-N06	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195429	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177207	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1910213235	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195905	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1206024-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177219	3
ANZAG	Progesteron, mikronisiert	12195907	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12G05-N17	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195907	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195906	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195913	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1211004-01	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195920	8
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195914	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N07	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195926	19
Caelo	Progesteron, mikronisiert	C01-120613	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	co1-111218(M)	1
A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR	Progesteron, mikronisiert	1304014-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1-111218	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195914	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12k05-n07	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301M	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	3
Fragon	Progesteron, mikronisiert	13A02-N02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195928	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	130404002	2

fortgesetzt auf folgender Seite

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	2
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-120708P	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	130404001	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	4
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195928	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13b08-n01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195912	3
Alliance Healthcare	Progesteron, mikronisiert	1206024-02	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120708P	3
EuRho	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	1
AHD	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155902	10
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-130301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-111218	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13/11-N11	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301(M)	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-130301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert		2
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13155902	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	5
China Medica	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120613P	1
PHOENIX am 18.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K-B30-288261	1
Phoenix 28.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1311-N11	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	140100201	1
Vdl 28.04.14;Preis 39,95	Progesteron, mikronisiert		1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195828	1
Changzhou Jiaerke Pharma	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288262	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288261	1
	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155921	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1403019-01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	5013I-03235	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	1
Euro/ Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-131116(M)	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	13K28-B01-293478	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-02	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293476	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10B0129347	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155927	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	7406022-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155928	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140602202	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5102	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5104	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140910-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-Bo4	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-B01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-b01-293478	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13h01-n03	1
VDL;07.11.14;39,95 euro	Progesteron, mikronisiert	13155921	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-1	1
Phoenix 09.12.14	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155929	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406910-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293477	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1411043-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409019-01	1
Caesar/Noweda	Progesteron, mikronisiert	12195912	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1502030-01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	6
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-300216	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13HI01-N03	1
	Progesteron, mikronisiert	14253906	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253911	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B293479	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-141212P	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253915	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	2515A-03235	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	141104301	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140207	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195924	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253929	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-3002016	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503012-01	6
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150311P	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14L15-B05-302292	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04-300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13k28-b30-288261	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033-01	8
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-309790	2
keine Angabe	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	2006500002	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-01	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124910	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT150201	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11B04300920	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-Bo4-304838	1
Europh-Jenne	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308439	7
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308796	2
Euro	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	1
sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-Bo6-308796	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319603	42
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140413	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	150900801	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31B06308439	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	3
Anzag 07.04.2016	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-313598	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert		2
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-151114P	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15C31-808	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-01	8
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319602	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	4814A-03235	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-B04-304837	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314842	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-313599	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12195924	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	258/61	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140503	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103603	11
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15i11-b05-315224	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-318667	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	4
Phönix	Progesteron, mikronisiert	15319604	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124919	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503033-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	160100902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	161036303	9
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201P	2
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-316105	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-02	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-315224	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	3
Phönix	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321375	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	1
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	15124919	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-314184	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103609	30
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321373	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321374	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319607	1
fragron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-805	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-321375	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	HTT160102	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103601	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-318667	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16D13-B04	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319608	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511B05-315224	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160100901	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325279	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319618	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	160A20-B02-321373	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001-01	44
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325755	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103613	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103610	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-313598	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16D13-B04-323636	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16015B14-315279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16l11-B04-314184	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103602	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103606	9
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-326487	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-32579	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g115-b04-325136	1
L12	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038-01	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103604	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319619	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325136	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060901	41
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20170427Ma6	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170138-01	20
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15B04-325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160705	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328303	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	43
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038-02	33
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325136	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170103802	9
Ebert-Jacobi	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1
phönix	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04-326487	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03	1
Caesar&Lorenz	Progesteron, mikronisiert	16103605	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	375779	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-0004	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160708	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332060	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333672	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028-01	62
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16l29b03332060	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1704012-01	8
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-302060	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149906	10

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15B03333671	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060907	10
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339655	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149907	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149904	9
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B-332061	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	B03333671	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103605	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1719907	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149903	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	4817Q-03235	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012-01	99
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APOC01-1700828P	2
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06	1
Caeolo/Gehe	Progesteron, mikronisiert	17060903	2
Cealo/Noweda	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160501303	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1760911	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339651	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1706093	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319620	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060909	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170502801	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17277801	22
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341517	1
Phoenix/Cealo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341517	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060905	1
L12	Progesteron, mikronisiert	17060909	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1706009-01	9
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341518	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	7
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-171101P	31
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332505	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1721bo3342134	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-803	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-342135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-341518	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-343284	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-314842	1
L30	Progesteron, mikronisiert	17060910	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	16
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-170828P	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	intern20180619Ma3	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342134	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342135	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060904	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04-344773	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	ApC01-180128P	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348404	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346701	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-02	10
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020-01	54
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-347484	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346702	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-170814	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-180128	10
Fiebig	Progesteron, mikronisiert	17060909	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18098801	25
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017-01	54
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18806-B10-349153	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-180610P	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348407	2
L30	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04353582-P201	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-353582	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351435	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	180901701	20
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-181003P	11
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033-01	64
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	1809017-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348402	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-354900	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022-01	31
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-352735	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351145	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-355395	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17348409	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18f22-B04-354899	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10	1

- 91 381 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 516 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Progesteron, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	635	0	107 614
Typ B	0	2213	0	108 775
Typ C	0	1524	4	91 381

Die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0551 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,7289 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,7382 % (> 99,5419 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22831	22301	2,69	18,95
21868	21868	0,00	13,96
22525	22525	0,00	20,33
22303	22303	0,00	14,57
22830	21907	2,28	23,44
22226	22226	0,00	13,11
21870	21870	0,00	14,91
20718	22303	2,58	15,78
22301	22301	0,00	16,04
23249	22303	2,98	17,57
21907	21907	0,00	17,62

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Promethazinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20208-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Promethazinhydrochlorid; Promethazini hydrochloridum; Promethazinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Promethazinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Promethazinhydro…	13119214	21690	60	20130506
Caelo	Promethazinhydro…	161466	22628	40	20160621*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 149 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Promethazinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	23248	40
Caelo	Promethazinhydrochlorid	170586	23324	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 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	Promethazinhydrochlorid	11352305	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119211	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	19051805	1

- 92 905 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 825 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Promethazinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	108 149
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	4	0	92 905

Die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8867 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21690	22628	2,58	62,91
22628	22628	0,00	64,60

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Propranololhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20954-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propranololhydrochlorid; Propranololi hydrochloridum; Propranololum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Propranololhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Propranololhydro…	`13I13-N04`	`20954`	40	`1402307`
Caelo	Propranololhydro…	`12370712`	`21396`	60	`20130116`
Caelo	Propranololhydro…	`12370712`	`21410`	60	`20130116`
Caelo	Propranololhydro…	`15283302`	`22590`	40	`20150929`
Fagron	Propranololhydro…	`15F16-B02-312979`	`22591`	40	`20150630`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Propranololhydrochlorid*.

- 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	Propranololhydrochlorid	171722	23650	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330	23836	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 406 Spektren von 211 *Apo-Ident*-Kunden aus 113 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 106 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	12a27-n04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	31101201	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12A27-N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20250711-8	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J0512011	1
Gehe	Propranololhydrochlorid		1
Löwen City-Apotheke Bar...	Propranololhydrochlorid	4012013	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	402310015	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-NO6	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	7
Noweda	Propranololhydrochlorid		1
Fargon	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11I19-N09	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370703	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	1313-N04	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	9L09-N06	1
fragon/AHD	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRRII	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	7
Caelo	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	9CMK6AA71374	1
Fagron	Propranololhydrochlorid		1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13J13-N04	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	11D01-N11	1
Gutenberg-Apotheke	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370710	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	11
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	4071401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3112U-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13l13-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRII	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	3913M-03609	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13I13N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370709	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	5101	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	m130104	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379804	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Alliance health	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	1
phönix	Propranololhydrochlorid	2/AKD3	1
Caesar u Loretz	Propranololhydrochlorid	13379807	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379807	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-297021	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379809	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	28051508	1
Gehe Kassel 26.06.2015	Propranololhydrochlorid	15082401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15B40-297021	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082401	4
Calo/AHD	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082404	1
Inresa 22.09.15	Propranololhydrochlorid	3043PRRII	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082405	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283301	11
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	3
Fargon	Propranololhydrochlorid	M140808	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16B02312979	1
Changzhou Yabang Pharma…	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	12
Caeo/Noweda	Propranololhydrochlorid	15283302	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1542251	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-Bo1-316401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422501	11
AHD	Propranololhydrochlorid	15422501	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
allianz	Propranololhydrochlorid	15283302	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422502	13
Caelo	Propranololhydrochlorid	154225	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	8
WE:Phönix 12.08.2016	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422505	7
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	15K11B01-320607	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M141203	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15k11-B01	1
Audor Pharma	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138302	6
Phönix	Propranololhydrochlorid	15k11-b01-322717	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	10L20N08	2
Noweda/Apomix	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16138302	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	16138304	2
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	14
Fagron	Propranololhydrochlorid	700556-0001	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M141203	1
L30	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09b09326637	1
/O. Geilenkirchen	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138304	9
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-16401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	4
Gehe	Propranololhydrochlorid	16E09-B09	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09-b09	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09	1
L12	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	16138304	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	4
AHD	Propranololhydrochlorid	941895	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09333442	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-333442	8
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172203	12
Caelo	Propranololhydrochlorid	150082405	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138306	2
Phoenix/Fargron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172204	9
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-342731	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172205	3
AHD	Propranololhydrochlorid	17172204	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	1712204	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18041807	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333001	11
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333005	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	1
AHD	Propranololhydrochlorid	17333001	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1733301	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-345013	3
Jenne	Propranololhydrochlorid	17333001	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K-22-B03-345013	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330015654	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M170602	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-350048	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-30048	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333006	3
AHD	Propranololhydrochlorid	17333006	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-342731	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-b03-350048	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-347251	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179402	10
AHD	Propranololhydrochlorid	18179402	3
L12	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-350048	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-347251	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	5
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179402	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	3
L12	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179403	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09	3

- 92 503 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 716 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propranololhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	358	48	92 503

Die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	88,1773 % (> 87,4384 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20954	20954	0,00	53,72
21396	20954	2,18	53,39
21410	20954	16,16	58,42
22590	20954	7,19	55,85
22591	20954	13,58	49,59

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Propyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20981-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas; Propylium parahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	11373523	20981	40	1402440
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	13365009	21758	60	20131203
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	162595	22754	40	20161005*
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	162595	22765	40	20161005*
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	190732	24497	40	20190404*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	171970	23675	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 146 Spektren von 100 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1108211931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Anzag	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102624	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102611	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01931	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	610M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102609	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373518	2
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	12B13-N04	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735223	1
Caesar/Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	3710M-01931	2
AHD	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	2
Euro OTC	Propyl-4-hydroxybenzoat	2509025	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373524	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	290114PML03	1
Phönix 14.01.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	82792159	1
Gehe 5.3.14	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
PHOENIX 10.03.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3041408	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Propyl-4-hydroxybenzoat	84/11	1
Phoenix	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caesar &Loretz GmbH	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100217	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100218	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100208	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1913I-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	221014PAS01	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Propyl-4-hydroxybenzoat	5080/11130214	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365006	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	3
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	AKD3	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365011	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13051504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365012	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100219	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359009	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	22
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359006	3
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246501	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359019	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246502	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16359006	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	4
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15276514	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259505	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11121709	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343101	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343105	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343108	1
Gatt-Koller	Propyl-4-hydroxybenzoat	1800302	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343110	1

- 92 763 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 776 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	146	0	92 763

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 95,8904 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20981	20981	0,00	22,85
21758	22754	7,24	21,52
22754	22754	0,00	19,62
22765	22765	0,00	19,69
24497	24497	0,00	21,08

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Propyphenazon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20805-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyphenazon; Isopropylphenazon, gepulvert; Propyphenazon, gepulvert; Propyphenazonum; Propyphenazonum plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Propyphenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyphenazon	12039103	20805	40	1402051
Caelo	Propyphenazon	13332206	21454	60	20131009
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	23261	40	20160602
Fagron	Propyphenazon	16H25-B01-334972	23922	40	20161227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Propyphenazon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyphenazon	15348908	23254	40
Caelo	Propyphenazon	172776	23861	40
Caelo	Propyphenazon	190190	24528	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 45 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Propyphenazon		1
Fargon	Propyphenazon	11H31-N07	1
Caelo	Propyphenazon	12039101	2
Caelo	Propyphenazon	12039112	1
Caelo	Propyphenazon	12039103	1
Caelo	Propyphenazon	13036702	2
Caelo	Propyphenazon	13332205	3
Gatt-Koller / Phoenix	Propyphenazon	419/02123112	1
Raben-Apotheke Mildenau	Propyphenazon	12039103	1
Fagron	Propyphenazon	13B12-B02-297171	1
Caelo	Propyphenazon	13137104	1
Caelo	Propyphenazon	15122502	1
Caelo	Propyphenazon	15122505	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03	2
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-311715	3
Caelo	Propyphenazon	15122504	2
Caelo	Propyphenazon	15348902	1
Fagron	Propyphenazon	13K-B03-319137	1
Fagron	Propyphenazon	13k20-b03-319137	1
Fagron	Propyphenazon	13K20B03319137	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-319137	3
Caelo	Propyphenazon	15348904	2
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	2
Caelo	Propyphenazon	15348908	2
Caelo	Propyphenazon	15348912	2
Fagron	Propyphenazon	17G03-B01-347588	2
Caelo	Propyphenazon	15348913	1
Caelo	Propyphenazon	17351305	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-302291	1
Gatt-Koller	Propyphenazon	1800011	1

- 92 864 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 800 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyphenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	45	0	92 864

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 86,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20805	20805	0,00	47,85
21454	20805	3,44	47,57
23261	20805	5,84	48,21
23922	20805	8,77	48,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pyridoxal-5-phosphat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20830-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxal-5-phosphat; Pyridoxali phosphas; Pyridoxalphosphat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Pyridoxal-5-phosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1302029-01	20830	40	8897
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1302029-01	21097	40	20130315
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1701015	23133	40	20170220*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1701015-01	23276	40	20170220
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1902022	24542	40	20190320*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1908001	24833	40	20190903*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1711030	23877	40
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030	24329	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015-01	3
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	C041402802	1
Inresa Arznei	Pyridoxal-5-phosphat	13100411	1
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	20171202	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1711030-01	2
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030-02	1

- 92 900 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 823 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxal-5-phosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	29	51	110 908
Typ C	0	9	0	92 900

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	36,2500 % (> 32,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24542	24542	0,00	59,55
24833	24833	0,00	60,64
20830	20830	0,00	50,21
21097	20830	3,38	48,09
23133	23133	0,00	48,56
23276	20830	3,65	54,62

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pyridoxinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20440-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxin HCl; Pyridoxini hydrochloridum; Pyriodoxini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* 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 *Pyridoxinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pyridoxinhydroch…	14262302	21675	60	20141002
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1401044-01	21678	60	20140221
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1407009-01	21773	60	20140807

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1507012	21846	60	20150721*
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1601039	22300	60	20160203*
Caelo	Pyridoxinhydroch…	162225	22770	40	20160825*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 909 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Pyridoxinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063	22569	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1608035	22798	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014	23735	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	180287	24024	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1806022-01	24189	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1908009	24838	40

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 74 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH D-...	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214110	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214115	7
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1206022-02	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	12e02-n02	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11021406	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L13080030	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102510	2
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1110001-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102509	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12102510	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102516	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262306	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218702	6
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218713	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218707	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218710	2
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218709	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222501	5
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	160803501	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222514	2
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	1608035-01	1
Farmalabor	Pyridoxinhydrochlorid	P1701531-000	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222520	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222521	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222506	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222515	2
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	17001401	1

- 92 835 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 795 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	107 909
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	73	1	92 835

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,6486 % (> 94,5946 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21675	21846	6,45	84,27
21678	21846	6,66	84,20
21773	21846	0,95	85,35
21846	21846	0,00	84,99
22300	22300	0,00	85,21
22770	22770	0,00	85,06

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Resorcin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20938-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Resorcin; Resorcinolum; Resorcinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Resorcin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Resorcin	12G24-N04	20938	40	1401462
Caelo	Resorcin	13293108	21471	60	AR-15-FG-006906-01
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706	45	20130606
Caelo	Resorcin	161533	22632	40	20160524*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 185 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 064 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Resorcin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Resorcin	17H03-B11-338899	23921	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 140 Spektren von 96 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Resorcin	10218809	2
Gehe	Resorcin	11L13-N02	1
Caelo	Resorcin	11d29-n14	2
Fagron	Resorcin	11/13-no2	1
Fagron	Resorcin	11A19-N09	1
Fagron	Resorcin	2112I-02170	1
Caelo	Resorcin	10111210	1
Caelo	Resorcin	11309610	4
Caelo	Resorcin	5052	1
Fagron	Resorcin	12G24-N04	10
Fagron	Resorcin	12G24-N004	1
Fagron	Resorcin	11L19-N19	2
Caelo	Resorcin	12G24-N04	2
vdl	Resorcin	12G24-N04	1
Caelo	Resorcin	206370-0003	1
Fagron	Resorcin	12K30-N03	4
Caelo	Resorcin	19061305	1
Fagron	Resorcin	12g24-N04	1
Fagron	Resorcin	11/13-N02	2
Fagron	Resorcin	1112013A	1
Euro OTC	Resorcin	11/13-N02	1
Fagron	Resorcin	13E24-N10	8
Gehe	Resorcin	13E24-N10	1
Noweda	Resorcin	13E24-N10	1
Caelo	Resorcin	12255614	2
Caelo	Resorcin	13293103	1
Fagron	Resorcin	13/17071	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09	2
Fagron	Resorcin	13/18-B09-291534	1
Noweda	Resorcin	1318b09291533	1
Caelo	Resorcin	13/18-B19-291534	1
Fagron	Resorcin	14/16062	1
Fagron	Resorcin	118b09291534	1
Caelo	Resorcin	13293110	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296296	6
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296297	2
Caelo	Resorcin	2041512	1
Fagron	Resorcin	14G10B06	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Phoenix goettin	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	1
Caelo	Resorcin	13293115	2
Phoenix WE: 13.07.2015	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Caelo	Resorcin	15009502	1
Caelo	Resorcin	15009507	6
Phönix Gotha	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Fagron	Resorcin	14/19050	1
Fagron	Resorcin	14J15-B02-307749	5
Fagron	Resorcin	14J15-B02	1
Fagron	Resorcin	10B01-N06	2
Fagron	Resorcin	15K24-B02-317584	2
Caelo	Resorcin	15009511	4
Fargon	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Caelo	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Fagron	Resorcin	15/18082	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01-323046	1
Caelo	Resorcin	15009515	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	16D29-B01-329760	3
Sanacorp	Resorcin	16D29-Bo1-323046	1
Fagron	Resorcin	16d29b01323046	1
Noweda	Resorcin	14G10-B06-296	1
Caelo	Resorcin	16D29-B01	1
Caelo	Resorcin	16153309	6
Caelo	Resorcin	16271807	1
Caelo	Resorcin	18111703	1
L12	Resorcin	16153306	1
Caelo	Resorcin	16153307	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01-332738	2
Noweda/Fargon	Resorcin	16029-B01-329760	1
Fagron	Resorcin	16d29b01332738	1
Fagron	Resorcin	17H03-B11-342399	1
Caelo	Resorcin	18015601	1
Fagron	Resorcin	18B08-B05-347787	4
Caelo	Resorcin	16153312	1
Caelo	Resorcin	18130901	1
Caelo	Resorcin	18216601	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01	1
Caelo	Resorcin	18216603	1
Caelo	Resorcin	18216609	1

- 92 769 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 762 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Resorcin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	185	0	108 064
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	131	9	92 769

Die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,7568 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	93,5714 % (> 91,4286 %)

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.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21706	21471	4,57	25,57
20938	20938	0,00	32,50
21471	21471	0,00	29,31
22632	22632	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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ribavirin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22346-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ribavirin; Ribavirinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ribavirin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ribavirin	1308001	22382	45	20130902*
Euro OTC	Ribavirin	1604012	22528	40	20160428*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 164 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.

- 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	Ribavirin	1304027-01	22346	45
Euro OTC	Ribavirin	1304027-02	23023	40

- 110 903 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ribavirin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	85	0	108 164
Typ B	0	85	0	110 903
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22382	22382	0,00	30,95
22528	22528	0,00	23,44

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Riboflavin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20409-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavin; Riboflavinum; Vitamin B2

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Riboflavin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20825	40	AR-15-FG-000733-01
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20914	40	20130405
Caelo	Riboflavin	12003317	20925	40	1405155

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Riboflavin	13305203	21389	60	AR-15-FG-005686-01
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955	60	20150819
Caelo	Riboflavin	14322008	22492	40	AR-16-FG-013669-01
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-319026	22655	40	AR-16-FG-014466-01
Euro OTC	Riboflavin	1701050	23004	40	20170214*
Euro OTC	Riboflavin	1701050-01	23091	40	20170214
Fagron	Riboflavin	17G14-B05-337885	23714	40	AR-18-FG-000141-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 809 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Riboflavin*.

- 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	Riboflavin	15330708	23579	40
Euro OTC	Riboflavin	1707017	23612	40
Caelo	Riboflavin	172722	23649	40
Euro OTC	Riboflavin	1801018	23880	40
Euro OTC	Riboflavin	1809004	24297	40
Euro OTC	Riboflavin	1810005	24307	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 748 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287534	1
Euro OTC	Riboflavin	L1305039-01	1
Vdl 09.05.14;Preis 7,45	Riboflavin	13305203/15R05	1
Euro OTC	Riboflavin	L1210048-01	1
Fagron	Riboflavin	14B03B07292071	1
Fagron	Riboflavin	167720-0005	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287533	1
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	2
Fagron	Riboflavin	14K03-B04-304718	1
Fagron	Riboflavin	16B18b06319026	1
Fagron	Riboflavin	15I09-B02-315216	1
Fagron	Riboflavin	14E01-B10-296718	1
Fagron	Riboflavin	1701050-01	1
Caelo	Riboflavin	15330708	1
Euro OTC	Riboflavin	1701050-02	1
Euro OTC	Riboflavin	1707017-01	1
Caelo	Riboflavin	17G14-B05-337885	1
Caelo	Riboflavin	17272204	1
EuRho	Riboflavin	1810005-01	1
Anzag/Anzag 11.09.18	Riboflavin	18B22-B01-347142	1
Gatt-Koller	Riboflavin	1803007	1
Fagron	Riboflavin	18J10-B01-356142	1

- 92 886 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	107 809
Typ B	0	240	0	110 748
Typ C	0	22	1	92 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	95,6522 % (> 82,6087 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21955	21389	5,96	24,77
21389	21389	0,00	24,91
22492	22492	0,00	23,90
23004	23004	0,00	21,70
22655	22655	0,00	23,31
20914	20825	4,27	24,64
20825	20825	0,00	24,67
23091	23714	9,14	22,32
23714	23714	0,00	24,77
20925	20925	0,00	28,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Riboflavinphosphat-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20948-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavinphosphat-Natrium; Natrii lactoflavini phosphoricum; Riboflavini natrii phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Riboflavinphosphat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavinphosph…	`13I26-N06`	20948	40	`1403705`
Fagron	Riboflavinphosph…	`15J02-B03-313137`	22269	60	`AR-16-FG-009883-02`
Fagron	Riboflavinphosph…	`17A03-B01-335897`	23713	40	`AR-18-FG-000920-01`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	`14J31-B07-300519`	`21707`	45
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	`17H03-B13-347175`	`24113`	40

- 110 903 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Riboflavinphosphat-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavinphosphat-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	75	10	110 903
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	88,2353 % (> 84,7059 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23713	23713	0,00	15,96
20948	20948	0,00	13,54
22269	22269	0,00	16,38

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Saccharin-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20200-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Saccharin-Natrium; Saccharinum natricum; Saccharinum solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Saccharin-Natrium	13I20-B06-291654	23020	40	AR-17-FG-012457-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	23452	40	AR-17-FG-022421-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	23453	40	AR-18-FG-007117-02

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharin-Natrium	172110	23643	40	20170831*
Caelo	Saccharin-Natrium	162210	23857	39	20160811*
Caelo	Saccharin-Natrium	172592	24409	40	20171206*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 239 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 010 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	22769	40
Caelo	Saccharin-Natrium	182104	24381	40
Caelo	Saccharin-Natrium	190964	24499	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 132 Spektren von 104 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Saccharin-Natrium	12A13-N03	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172814	1
Caelo	Saccharin-Natrium	90542309	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172805	2
Caelo	Saccharin-Natrium	11025605	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12K26-N09	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12A13-N03	2
Fagron	Saccharin-Natrium	SH349/12	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025610	1
Caelo	Saccharin-Natrium	9381714	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12139803	1
Caelo	Saccharin-Natrium	1236207	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12362607	3
Fagron	Saccharin-Natrium	13D19-N01	1
Caelo	Saccharin-Natrium	13205414	3
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Saccharin-Natrium	13205418	2
Caelo	Saccharin-Natrium	14029705	6
sanacorp	Saccharin-Natrium	13205418	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029707	3
Sana 03.11.14 EK 3,95	Saccharin-Natrium	14029707	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029710	3
Caelo	Saccharin-Natrium	1402970	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14213402	2
Caelo	Saccharin-Natrium	13205411	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14213405	5
Caelo	Saccharin-Natrium	15084101	4
Caesar&loretz,Phoenix	Saccharin-Natrium	15084101	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087703	6
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	10
Caelo	Saccharin-Natrium		1
Caelo	Saccharin-Natrium	21092015A	1
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087704	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Saccharin-Natrium	15087703	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087713	15
Jenne	Saccharin-Natrium	15087707	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029709	1
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087713	1
Caelo	Saccharin-Natrium	16221005	11
Caelo	Saccharin-Natrium	16221010	1
Caelo	Saccharin-Natrium	16221009	3
Ichthyol-Gesellschaft	Saccharin-Natrium	16221009	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17211002	7
Caelo	Saccharin-Natrium	17211001	2
Sanacorp	Saccharin-Natrium	17211002	1
17270001	Saccharin-Natrium	17211002	1
Phoenix	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329405	1
Cealo	Saccharin-Natrium	17329405	1
Cealo/ Noweda	Saccharin-Natrium	17329407	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	17329407	3
Caelo	Saccharin-Natrium	8121801	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329409	2
Kehr	Saccharin-Natrium	17329407	1
Pharmachem	Saccharin-Natrium	17329407	1
Caelo	Saccharin-Natrium	18210407	2
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	17329311	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	18210407	1

- 92 777 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 786 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	239	0	108 010
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	123	9	92 777

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,4895 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	93,1818 % (> 90,9091 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23643	23643	0,00	91,00
23857	23857	0,00	92,23
24409	24409	0,00	88,55
23452	23452	0,00	49,09
23453	23453	0,00	39,32
23020	23020	0,00	41,38

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Saccharose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20372-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Saccharose; Rohrzucker; Rübenzucker; Saccharum; Zucker

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Saccharose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharose	13352909	21484	40	1410501
Caelo	Saccharose	14340003	21736	60	20141114
Caelo	Saccharose	161999	22615	40	20160714*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharose	162060	22643	40	20160808*
Caelo	Saccharose	163286	23057	40	20161219*
Caelo	Saccharose	163081	23058	40	20161115*
Caelo	Saccharose	171066	23297	40	20170511*
Caelo	Saccharose	172133	23666	40	20170817*
Caelo	Saccharose	173247	23833	40	20180117*
Caelo	Saccharose	181582	24217	40	20180605*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 107 829 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Saccharose*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Saccharose	12146801	20909	40
Caelo	Saccharose	181546	24237	40
Caelo	Saccharose	182574	24353	40
Caelo	Saccharose	182818	24359	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 605 Spektren von 162 *Apo-Ident*-Kunden aus 325 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 321 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Werner	Saccharose	1901208731	2
Fagron	Saccharose	11/20-N05	1
Fagron	Saccharose	11L09-N16	2
Fagron	Saccharose	5071201	1
Soldan	Saccharose	232027	1
Fagron	Saccharose	12G26-N01	2
Caelo	Saccharose	11246313	2
Fagron	Saccharose	11I16-N01	1
Spagyra	Saccharose	12103020975	1
Spagyra	Saccharose	12082320717	1
Fagron	Saccharose	11E19-N04	1
Caelo	Saccharose	12241801	1
Caelo	Saccharose	12241804	2
Fagron	Saccharose	5112I-02207	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Caelo	Saccharose	12241808	5
Caelo	Saccharose	12241803	2
Fagron	Saccharose	12-E03-M01	1
Spagyra	Saccharose	13040921431	1
Spagyra	Saccharose	13040921430	1
Spagyra	Saccharose	13040921424	1
Spagyra	Saccharose	13012920302	1
Spagyra	Saccharose	13030621373	1
Spagyra	Saccharose	13020620240	1
Spagyra	Saccharose	13040921427	1
Caelo	Saccharose	11246306	1
Spagyra	Saccharose	13041920154	1
Spagyra	Saccharose	13041920152	2
Staufen-Pharma	Saccharose	161112	2
Haushalt	Saccharose	123456	1
Caelo	Saccharose	12241817	2
Spagyra	Saccharose	13051520939	1
Spagyra	Saccharose	13051520941	1
Pfeifer/Langen	Saccharose	L03144N	1
Fagron	Saccharose	13A07-N03	1
Spagyra	Saccharose	13061020525	1
Spagyra	Saccharose	13061020526	1
Spagyra	Saccharose	13061020529	1
Spagyra	Saccharose	13061020524	1
Spagyra	Saccharose	13061020528	1
Spagyra	Saccharose	13061220385	2
Spagyra	Saccharose	13050621773	2
Spagyra	Saccharose	13070420937	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	13070420936	2
Spagyra	Saccharose	13070420938	1
Spagyra	Saccharose	13072620834	1
Caelo	Saccharose	13031405	3
Fagron	Saccharose	12E29-N04	1
Caelo	Saccharose	28081308	1
Caelo	Saccharose	12107805	1
Caelo	Saccharose	13063907	1
Caelo	Saccharose	13031410	2
Fagron	Saccharose	13G03-N16	1
Caelo	Saccharose	13031406	2
Fagron	Saccharose	13D29-N08	1
Fagron	Saccharose	13G04-N01	1
Fagron	Saccharose	1011208731	2
Caelo	Saccharose	13031414	1
Penny Markt	Saccharose	L120325600	2
Fagron	Saccharose	13I30-N05	1
Caelo	Saccharose	130031417	1
Caelo	Saccharose	13031417	2
Caelo	Saccharose	20011401	1
Caelo	Saccharose	13352902	12
Caelo	Saccharose	13352901	2
Caelo	Saccharose	13031409	1
Caelo	Saccharose	12280309	1
Caelo	Saccharose		1
pharm-a-speres	Saccharose	8731003	1
Soldan	Saccharose		1
Soldan	Saccharose	243983	1
Caelo	Saccharose	13352909	4
Caelo	Saccharose	13352905	1
Fagron	Saccharose	2102308731	1
Penny Markt	Saccharose	L120404100	3
	Saccharose	13352908	1
Caelo	Saccharose	13352908	1
Caelo	Saccharose	13352911	1
Fagron	Saccharose	18082014D	1
Caelo	Saccharose	13352920	5
Noweda	Saccharose	13352920	2
Caelo	Saccharose	13352916	3
Caelo	Saccharose	14197302	3
Caelo	Saccharose	1352920	1
Caelo	Saccharose	14197313	1
Caelo	Saccharose	14197301	4
Kaufland	Saccharose	L24475	1
Sanacorp	Saccharose	14340005	1
Kaufland	Saccharose	L24494	2
Caelo	Saccharose	14340003	3
Sanacorp	Saccharose	AKD5	1
Caelo	Saccharose	20031515	1
Caelo	Saccharose	14340009	4
Caelo	Saccharose	14340008	1
Caelo	Saccharose	14340004	3
Caelo	Saccharose	15028801	11
Caelo	Saccharose	14340006	1
Caelo	Saccharose	28041504	1
Caelo	Saccharose	1430009	1
Caelo	Saccharose	24061502	1
Penny	Saccharose	L12513800	3
Diamant	Saccharose	L24223	1
Caelo	Saccharose	29081502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	15028802	5
Caelo	Saccharose	14340005	1
Caelo	Saccharose	15182804	19
Cael	Saccharose	15182804	3
Caelo	Saccharose	15182805	3
Penny Markt	Saccharose	201L113530100	3
Caelo	Saccharose	15446007	1
Spagyra	Saccharose	16032920732	1
Staufenpharma	Saccharose	3314E-01586	1
Jenne	Saccharose	15182804	1
AHD	Saccharose	15182805	1
Spagyra	Saccharose	16042522126	1
Spagyra	Saccharose	16050220821	1
Spagyra	Saccharose	16051820801	1
Spagyra	Saccharose	16053020827	1
Spagyra	Saccharose	16050421023	1
Spagyra	Saccharose	5030921075	1
Caelo	Saccharose	15446002	8
Spagyra	Saccharose	16070421669	1
Caeolo/Gehe	Saccharose	15446002	1
Caelo	Saccharose	15446003	6
Spagyra	Saccharose	5030920997	1
DHU	Saccharose	9010710	1
Spagyra	Saccharose	5030920998	1
Spagyra	Saccharose	5030920996	1
Spagyra	Saccharose	5030921004	1
Spagyra	Saccharose	5030920873	1
Spagyra	Saccharose	5030921002	1
Spagyra	Saccharose	5030920989	1
Spagyra	Saccharose	5030920995	1
DHU	Saccharose	9020510	1
Spagyra	Saccharose	5030921221	1
DHU	Saccharose	9010709	1
DHU	Saccharose	9020110	1
Spagyra	Saccharose	5030921096	1
DHU	Saccharose	7020407	1
Spagyra	Saccharose	5030921012	1
DHU	Saccharose	9050610	1
Spagyra	Saccharose	5030921015	1
Spagyra	Saccharose	5030921016	1
Spagyra	Saccharose	5030920923	1
Spagyra	Saccharose	5030921020	1
Spagyra	Saccharose	5030920922	1
Spagyra	Saccharose	5030920883	1
Spagyra	Saccharose	5030920881	1
Spagyra	Saccharose	7062220875	1
Spagyra	Saccharose	5030921014	1
Spagyra	Saccharose	5030921010	1
Spagyra	Saccharose	10073020385	1
Spagyra	Saccharose	5030921082	1
Spagyra	Saccharose	5030921024	1
Spagyra	Saccharose	5030921019	1
Spagyra	Saccharose	5030920999	1
Spagyra	Saccharose	5030921028	1
Spagyra	Saccharose	5030921026	1
Spagyra	Saccharose	5030921031	1
Spagyra	Saccharose	15082720411	1
Spagyra	Saccharose	5030921030	1
Spagyra	Saccharose	5030921006	1
Spagyra	Saccharose	5030921032	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	5030921041	1
Spagyra	Saccharose	5030921036	1
Spagyra	Saccharose	5030921040	1
Spagyra	Saccharose	5030921042	1
Spagyra	Saccharose	5030921038	1
Spagyra	Saccharose	5030921039	1
Spagyra	Saccharose	5030921064	1
Spagyra	Saccharose	5030921043	1
Spagyra	Saccharose	5030921037	1
Spagyra	Saccharose	5030920885	1
Spagyra	Saccharose	5030921054	1
Spagyra	Saccharose	5030921053	1
Spagyra	Saccharose	5030921101	1
Spagyra	Saccharose	5030921100	1
Spagyra	Saccharose	5030921122	1
Spagyra	Saccharose	5030921056	1
Spagyra	Saccharose	5030921152	1
Spagyra	Saccharose	5030921060	1
Phönix	Saccharose	15446002	1
Spagyra	Saccharose	5030920924	1
Spagyra	Saccharose	5030921067	1
Spagyra	Saccharose	5030921065	1
Spagyra	Saccharose	5030921078	1
Spagyra	Saccharose	5030921081	1
Spagyra	Saccharose	5030921072	1
Spagyra	Saccharose	5030920893	1
Spagyra	Saccharose	5030920908	1
Spagyra	Saccharose	5030920895	1
Spagyra	Saccharose	5030921080	1
Spagyra	Saccharose	5030921094	1
Spagyra	Saccharose	5030921090	1
Penny Markt	Saccharose	L120612100	3
Spagyra	Saccharose	10032921256	1
Spagyra	Saccharose	15032620414	1
Caelo	Saccharose	154460	1
Fagron	Saccharose	15446002	1
Caelo	Saccharose	81172478	2
Spagyra	Saccharose	16083120745	1
Caelo	Saccharose	16049907	13
Spagyra	Saccharose	1905	1
Hanns G.Werner GmbH	Saccharose	8731158	1
Caelo	Saccharose	15156008	1
Euro OTC	Saccharose	12345	2
Pharmachem	Saccharose	7878	1
Penny Markt	Saccharose	L120628000	3
Audor Pharma	Saccharose	16206102	1
Caelo	Saccharose	160499	1
Spagyra	Saccharose	2007	1
Caelo	Saccharose	16049902	2
Spagyra	Saccharose	1911	1
Spagyra	Saccharose	1918	1
Spagyra	Saccharose	1691	1
Spagyra	Saccharose	16102120418	1
Caelo	Saccharose	162061	1
Spagyra	Saccharose	16110320884	1
Bombastus	Saccharose	15156008	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	16122820921	1
Spagyra Österreich	Saccharose	15112321097	1
Fagron	Saccharose	16206102	1
Caelo	Saccharose	16206102	11

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	16206103	5
Caelo	Saccharose	16051301	1
Caelo	Saccharose	16328603	8
Spagyra/Österreich	Saccharose	17021620307	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17020820816	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17021620309	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17020820810	1
Caelo	Saccharose	16051304	1
Caelo	Saccharose	17021620306	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032820797	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032321132	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17022022188	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032120927	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17041821026	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17041821027	1
Caelo	Saccharose	16328605	16
Caelo	Saccharose	16051305	1
Caelo	Saccharose	16328606	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	2307	2
phönix	Saccharose	16351701	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17070320627	1
Caelo	Saccharose	16328607	9
Euro OTC	Saccharose	16328605	1
Spagyra	Saccharose	17072120538	1
Spagyra	Saccharose	17082320366	1
Spagyra	Saccharose	2923	1
Spagyra	Saccharose	17072120536	1
Spagyra	Saccharose	17072120537	1
Spagyra	Saccharose	17070420968	1
Spagyra	Saccharose	17080920574	1
Spagyra	Saccharose	17090620617	1
Caelo	Saccharose	1649902	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2382	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17091520139	1
Kehr	Saccharose	16328606	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17092620773	1
Caelo	Saccharose	17042103	2
Caelo	Saccharose	13111706	1
Caelo	Saccharose	17106603	32
Noweda	Saccharose	16328607	1
Caelo	Saccharose	17106604	8
Gehe	Saccharose	16328607	1
Caelo	Saccharose	12107806	2
Caelo	Saccharose	17106601	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H17-0047	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2963	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17121420710	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3303	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2516	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1721420709	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18021921250	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3183	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H18-0021	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3082	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320388	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320386	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320385	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320387	1
Caelo	Saccharose	17354506	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra/Österreich	Saccharose	18041180714	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18041120712	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18042720542	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18042720555	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	3071	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18051421069	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18051421071	1
Caelo	Saccharose	18024407	2
Caelo	Saccharose	18024405	9
Caelo	Saccharose	17247203	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18072420037	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13021920149	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14070721041	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	12112721050	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14071421137	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	14012420377	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13050621774	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14060353342	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14010721509	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13091920456	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14050621091	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1624	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14041421810	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14060353343	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13102520353	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030920991	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030921018	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	10070521044	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030921008	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030920993	1
Spagyra	Saccharose	3750	1
Spagyra	Saccharose	18081720533	1
Euro OTC	Saccharose	18024405	2
Caelo	Saccharose	8024405	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520789	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520795	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520790	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520791	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520794	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520793	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	1809052072	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520792	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520788	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520787	3
Spagyra/Österreich	Saccharose	18091020640	1
Caelo	Saccharose	1802445	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H18-0210	1
Caelo	Saccharose	18154603	10
Spagyra/Österreich	Saccharose	1809272503	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18092720503	1
Caelo	Saccharose	27111802	1
L12	Saccharose	18154603	1
AHD	Saccharose	18154602	1
Caelo	Saccharose	18257402	13
Caelo	Saccharose	18154602	1
Fagron	Saccharose	18257402	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18257402	2
Caelo	Saccharose	18281803	1
Caelo	Saccharose	18257401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	18281804	1
Caelo	Saccharose	17288702	1
Caelo	Saccharose	18329702	1
pharm-a-spheres/sana 23…	Saccharose	8731306	1

- 92 304 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 508 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	107 829
Typ B	0	120	40	110 828
Typ C	0	570	35	92 304

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	75,0000 % (> 73,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	94,2149 % (> 93,7190 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21484	21484	0,00	40,65
21736	21484	0,75	40,21
22615	22615	0,00	40,23
22643	22643	0,00	40,55
23057	23057	0,00	40,75
23058	23058	0,00	40,19
23297	23297	0,00	39,63
23666	23666	0,00	40,72
23833	23833	0,00	40,20
24217	24217	0,00	40,95

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Salicylsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20015-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Salicylsäure; Acidum salicylicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	20696	40	20120125
Caelo	Salicylsäure	13344002	21436	60	20131029
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760	60	20131020

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906	60	20150929*
Caelo	Salicylsäure	160109	22443	60	20160229*
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	23592	40	20170210
Fagron	Salicylsäure	190263	24591	40	20190121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Salicylsäure	160500	22448	60
Euro OTC	Salicylsäure	1605023	22685	40
Caelo	Salicylsäure	171333	23277	40
Euro OTC	Salicylsäure	1707009	23556	40
Caelo	Salicylsäure	173015	23827	40
Euro OTC	Salicylsäure	1801042	23968	40
Caelo	Salicylsäure	182300	24236	40
Euro OTC	Salicylsäure	1901015	24471	40

- 110 648 Spektren aus insgesamt 2253 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1674 Spektren von 509 *Apo-Ident*-Kunden aus 362 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 349 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	11197103	1
Caelo	Salicylsäure	10355916	1
Caelo	Salicylsäure	10291803	1
Gehe	Salicylsäure	11D15-N08	1
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	9220710	1
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	11197104	1
Spangropharm	Salicylsäure	11197104	1
Fagron	Salicylsäure	11K10-N01	2
Caelo	Salicylsäure	11311902	2
Caesar & Loretz GmbH D-...	Salicylsäure	11311904	1
Caelo	Salicylsäure	11311903	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N12	5
Caelo	Salicylsäure	11197117	1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	4
Caelo	Salicylsäure	11311910	2
Caelo	Salicylsäure	11197106	1
Caelo	Salicylsäure	11311906	2
VDL	Salicylsäure	11197122	1
Fagron	Salicylsäure	11197121	1
EuRho	Salicylsäure	1206007-01	2
Caelo	Salicylsäure	11197123	4
Fagron	Salicylsäure	3111Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	12036202	3
Caelo	Salicylsäure	10001612	1
Jenne	Salicylsäure	12345	1
Caelo	Salicylsäure	9220715	1
Phönix	Salicylsäure	11311917	1
Caelo	Salicylsäure	11311922	9
Fagron	Salicylsäure	12H10-N08	3
Sanacorp	Salicylsäure	11311922	1
Caelo	Salicylsäure	11311905	1
Caelo	Salicylsäure	20270312-2	1
Caelo	Salicylsäure	20151112-4	1
Caelo	Salicylsäure	12H10-N08	5
Phönix	Salicylsäure	12C20-N12	1
Caelo	Salicylsäure	11197118	1
Caelo	Salicylsäure	1197106	1
Caelo	Salicylsäure		5
Caelo	Salicylsäure	7466	1
Caelo	Salicylsäure	1738980	1
Caelo	Salicylsäure	12036209	4
Euro OTC	Salicylsäure	1206007-01	7
Caelo	Salicylsäure	12036210	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	12036208	1
Caelo	Salicylsäure	3111J01045	1
Caelo	Salicylsäure	11311917	4
Fagron	Salicylsäure	12H10-N03	6
Fagron	Salicylsäure	xxxxxxxx	1
Caelo	Salicylsäure	12036211	3
Caelo	Salicylsäure	12134702	12
Caelo	Salicylsäure	12036315	1
Fagron	Salicylsäure	13B14-N01	17
Caelo	Salicylsäure	12036217	2
Fagron	Salicylsäure	102455-0002	1
Gehe	Salicylsäure	1050313	1
Caelo	Salicylsäure	12036223	7
Sanacorp	Salicylsäure	12134707	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salicylsäure	11311917	1
Caelo	Salicylsäure	12134707	6
Caelo	Salicylsäure	12134709	22
Euro OTC	Salicylsäure	115465478596	1
Sanacorp	Salicylsäure	123036223	1
Caelo	Salicylsäure	10355911	2
Caesar&loretz,Anzag	Salicylsäure	12036211	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	11311922	1
Caelo	Salicylsäure	25041304	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036215	2
Caelo	Salicylsäure	4010Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	12036215	2
Caelo	Salicylsäure	12323402	2
Caelo	Salicylsäure	11311923	2
Noweda	Salicylsäure	12036215	1
Phoenix	Salicylsäure	12H10-No8	1
Noweda	Salicylsäure	12036226	1
Eurho/Phoenix	Salicylsäure	13B14-N01	2
Caelo	Salicylsäure	A-100513-1	1
Gehe	Salicylsäure	1206007-01	1
Caelo	Salicylsäure	12036226	7
Caelo	Salicylsäure	12036225	4
Caelo	Salicylsäure	12323401	1
Ichthyol	Salicylsäure	11311922	2
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036216	1
Caelo	Salicylsäure	12036216	5
Caelo	Salicylsäure	12134711	9
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-01	19
Phönix	Salicylsäure	12323401	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N04	1
Bombastus	Salicylsäure	12036223	1
Caelo	Salicylsäure	12374205	7
Caelo	Salicylsäure	1234709	1
Caelo	Salicylsäure	13B14-No1	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N01	6
Caelo	Salicylsäure	12134714	16
Caelo	Salicylsäure	9091301	1
Bombastus	Salicylsäure	12323403	1
Caelo	Salicylsäure	123134712	1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020	1
Caelo	Salicylsäure	12134712	4
Gehe	Salicylsäure	13B14-N01	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N08	2
Sanacorp	Salicylsäure	12374205	1
Caelo	Salicylsäure	12374204	1
Europ Ots Pharma	Salicylsäure	12374205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
carlo	Salicylsäure	12134714	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	12374204	1
Caelo	Salicylsäure	9112013A	1
Caelo	Salicylsäure	12374210	3
Caelo	Salicylsäure	20111306	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134712	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	12374207	1
Caelo	Salicylsäure	12134717	9
Caelo	Salicylsäure	12374207-3454311172	1
Caelo	Salicylsäure	12134710	1
Caelo	Salicylsäure	12323403	3
Caelo	Salicylsäure	1913Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	10355912	1
Fagron	Salicylsäure	13H01N01	1
Caelo	Salicylsäure	12374207	5
Caelo	Salicylsäure	13H01-N01	1
Caelo	Salicylsäure	12134713	1
Caelo	Salicylsäure	12134715	7
Fagron	Salicylsäure	13H01-N04	13
Fagron	Salicylsäure	RAS1135300	1
Phönix	Salicylsäure	1303020-01	3
Caelo	Salicylsäure	1234	1
Caelo	Salicylsäure	13H01-N04	2
Caelo	Salicylsäure	12374211	17
Sanacorp	Salicylsäure	12134715	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374210	1
Caelo	Salicylsäure	13032014A	1
Caelo	Salicylsäure	12134719	3
Sanacorp	Salicylsäure	1303020-01	1
Caelo	Salicylsäure	12134720	8
Phönix	Salicylsäure	12374211	1
Anzag	Salicylsäure	1303020-01	2
Caelo	Salicylsäure	12374213	11
Fagron	Salicylsäure	13H01N04	4
Phönix	Salicylsäure	12374210	1
Caelo	Salicylsäure	3601413011-12374211	1
Caelo	Salicylsäure	1274210	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Salicylsäure	12134714	1
Gutenberg-Apotheke	Salicylsäure	12374208	1
Caelo	Salicylsäure	12374208	2
Caelo	Salicylsäure	1714Q1045	1
Caelo	Salicylsäure	12374212	2
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290852	5
Caelo	Salicylsäure	12134721	2
Euro OTC	Salicylsäure	130302001	1
Caelo	Salicylsäure	13344002	19
Gehe	Salicylsäure	13H01-N04	1
Klenk	Salicylsäure	12134722	1
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30-290854	4
Caelo	Salicylsäure	14076201	1
Caelo	Salicylsäure	1334403	1
Sanacorp	Salicylsäure	68/AKD2	1
Caelo	Salicylsäure	7071403	1
Caelo	Salicylsäure	13344003	9
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-02	4
Caelo	Salicylsäure	14076203	6
Caelo	Salicylsäure	1303020-01	2
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290853	4
Caelo	Salicylsäure	16072014A	1
AHD 22.07.14	Salicylsäure	134002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	12134722	4
Caelo	Salicylsäure	133454002	1
Phönix	Salicylsäure	13K08-B31-290853	1
Caelo	Salicylsäure	14076206	6
Caelo	Salicylsäure	14076207	10
Euro OTC	Salicylsäure		1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14076201	1
Farmalabor / Farmalabor	Salicylsäure	P1404195-002	1
Caelo	Salicylsäure	14076204	10
Euro OTC	Salicylsäure	102455	1
AHD	Salicylsäure	13344002	1
Phoenix	Salicylsäure	14076201	1
Caelo	Salicylsäure	13344014	6
Caelo	Salicylsäure	10355907	1
Caelo	Salicylsäure	14076211	1
Caelo	Salicylsäure	10112014B	1
Fagron	Salicylsäure	290852	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294623	6
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30	2
xxx	Salicylsäure	4311A-01045	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294624	6
Holdermann	Salicylsäure	14E26-B04294624	1
Caelo	Salicylsäure	18121412	1
Caelo	Salicylsäure	14300801	5
Caelo	Salicylsäure	14076202	6
Caelo	Salicylsäure	13344013	10
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-01	8
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04	6
Sanacorp	Salicylsäure	13344014	1
Alliance 19.12.12	Salicylsäure	11311906	1
Sanacorp 28.01.15 EK 12...	Salicylsäure	14076204	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	14076203	2
Caelo	Salicylsäure	140602701	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-B04-294623	1
Caelo	Salicylsäure	14300802	6
Caelo	Salicylsäure	1430802	1
Caelo	Salicylsäure	13344018	18
Caelo	Salicylsäure	13344020	15
Fagron	Salicylsäure	14E26B04294623	1
Fagron	Salicylsäure	11L19-N21	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	13344003	1
Caelo	Salicylsäure	14300806	1
Noweda	Salicylsäure	1406027-01	1
Caelo	Salicylsäure	14300805	10
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	14076212	1
Fagron	Salicylsäure	14E26B04	2
Caelo	Salicylsäure	15084401	3
Caelo	Salicylsäure	14076212	1
14076202	Salicylsäure		1
Caelo	Salicylsäure	14300804	6
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04294623	1
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02	10
Fagron	Salicylsäure	14e26-b04-294623	1
Caelo	Salicylsäure	1406027-02	2
Euro OTC	Salicylsäure	140602702	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Caesar&Loretz Anzag	Salicylsäure	14300804	2
Phönix	Salicylsäure	68/AKD4	1
Caelo	Salicylsäure	14300809	11
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-296424	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02Mg1kg	1
Phoenix goettingen	Salicylsäure	14300808	1
Euro OTC	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14300801	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02	3
Euro OTC	Salicylsäure	14076202	1
Fagron	Salicylsäure	14B05B30	1
Fagron	Salicylsäure	13344013	1
Caelo	Salicylsäure	23071510	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	14300809	1
Caelo	Salicylsäure	15084403	7
Caelo	Salicylsäure	15084404	3
Caelo	Salicylsäure	15217301	6
Sanacorp	Salicylsäure	15084404	1
Novacyl, FR	Salicylsäure	15084403	2
Caelo	Salicylsäure	14300808	1
Caelo	Salicylsäure	14336907	21
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Salicylsäure	15217301	1
Caelo	Salicylsäure	15217302	14
ACM	Salicylsäure	KNC0461J15	1
Caelo	Salicylsäure	14336906	3
Anzag/Henry Lamotte	Salicylsäure	1334018	1
Caelo	Salicylsäure	15217303	9
EuRho	Salicylsäure	1406027-01	2
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303557	10
Euro OTC	Salicylsäure	1408027	1
Caelo	Salicylsäure	14336905	13
Caelo	Salicylsäure	15217304	4
Gehe	Salicylsäure	14L02-B02-303558	1
Caelo	Salicylsäure	14336904	2
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303558	11
Caelo	Salicylsäure	15217305	6
Noweda	Salicylsäure	140602702	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-01	26
Caelo	Salicylsäure	15217308	8
Caelo	Salicylsäure	152117304	1
Noweda	Salicylsäure	14336907	2
caesar	Salicylsäure	15217301	1
Fargon	Salicylsäure	14L02-B02	1
Caelo	Salicylsäure	15211806	2
Caelo	Salicylsäure	15211809	11
Caelo	Salicylsäure	14336908	2
Fagron	Salicylsäure	RAS1135100	1
Caelo	Salicylsäure	15211810	8
Fagron	Salicylsäure	2201115	1
Caelo	Salicylsäure	1509007-01	1
Caelo	Salicylsäure	14336911	19
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303557	1
EurRho/ Anzag	Salicylsäure	1509007-01	1
Caelo	Salicylsäure	15211808	8
Euro OTC	Salicylsäure	15217301	1
Ichthyol/Noweda	Salicylsäure	13344003	1
Caelo	Salicylsäure	151224/1	1
Fagron	Salicylsäure	12c20n12	1
Caaelo	Salicylsäure	14336911	1
Fiebig	Salicylsäure	15211810	1
Caelo	Salicylsäure	14336912	8
Caelo	Salicylsäure	6/20151706	1
EuRho	Salicylsäure	1406027-02	1
Phoenix	Salicylsäure	15211808	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro	Salicylsäure	1509007-02	2
Caelo	Salicylsäure	16010903	9
Caelo	Salicylsäure	16010907	6
Caelo	Salicylsäure	15211807	2
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-02	11
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303558	1
Fagron	Salicylsäure	1140616	1
Caelo	Salicylsäure	1310516	1
Caelo	Salicylsäure	4515E-01045	1
Euro OTC	Salicylsäure	1511023B	1
Caelo	Salicylsäure	14336919	19
Caelo	Salicylsäure	16010905	10
EuRho	Salicylsäure	1303020-01	1
Fagaron	Salicylsäure	14Lo2-B02-303558	1
Caelo	Salicylsäure	14336921	1
Phönix	Salicylsäure	1509007-02	1
Caelo	Salicylsäure	16050003	2
Caesar&Loretz/AHD	Salicylsäure	15211808	1
Caelo	Salicylsäure	150816O1	1
Caelo	Salicylsäure	14336920	21
Euro OTC	Salicylsäure	1509007/02	1
Caolo- Noweda	Salicylsäure	14300809	2
Ebert 24.08.16	Salicylsäure	16010903	1
EuRho 001	Salicylsäure	1509007-02	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322905	2
Krieger	Salicylsäure	16050012	1
Caelo	Salicylsäure	16010904	9
Caelo	Salicylsäure	16010906	11
Caelo	Salicylsäure	16010901	3
Caelo	Salicylsäure	160405AS	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04	1
Caelo	Salicylsäure	16050004	12
Caelo	Salicylsäure	160500004	3
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-01	15
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04322904	1
Caelo	Salicylsäure	16050005	9
Caelo	Salicylsäure	16010908	2
Caelo	Salicylsäure	16E02-B09-325355	1
Phönix	Salicylsäure	16a18-b04-322905	1
Caelo	Salicylsäure	Validierungsmessung	1
Caelo	Salicylsäure	16050011	10
EuRho	Salicylsäure		1
Celo/ Sanacorp	Salicylsäure	16010908	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	15211808	1
Gehe / Spinnrad	Salicylsäure	16050005	1
Euro OTC	Salicylsäure	16E02-B09-325356	1
Caelo	Salicylsäure	1045	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322904	2
Caelo	Salicylsäure	15211803	1
Caelo	Salicylsäure	16010913	13
Caelo	Salicylsäure	16010912	4
Caelo	Salicylsäure	16010917	15
Sana 04.02.17 Ek:13,83	Salicylsäure	16010910	1
Caelo	Salicylsäure	16050012	11
Caelo	Salicylsäure	16010910	12
Sanacorp	Salicylsäure	16010910	1
Euro OTC	Salicylsäure	160502301	2
Caelo	Salicylsäure	RAS1135100	1
Caelo	Salicylsäure	16010921	1
Bombastus	Salicylsäure	1605023-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Salicylsäure	16050005	1
Krieger	Salicylsäure	13032017-MW-A	1
Caelo	Salicylsäure	3816Q-01045	1
Fagron	Salicylsäure		1
Caelo	Salicylsäure	16010916	2
Euro OTC	Salicylsäure	1605023/02	1
Noweda/ Infecto Pharm	Salicylsäure	16/15-08-330773	1
Caelo	Salicylsäure	1600917	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-330773	3
Caelo	Salicylsäure	1605023-01	1
Caelo	Salicylsäure	16050013	15
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-327353	1
Caelo	Salicylsäure	16010911	4
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08	1
Gehe	Salicylsäure	165023-02	1
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-02	12
Gehe	Salicylsäure	16010910	1
Caelo	Salicylsäure	16I15-B08	1
Caelo	Salicylsäure	16010923	6
Caelo	Salicylsäure	16010918	9
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-330773	1
Noweda	Salicylsäure	16050011	1
Euro OTC	Salicylsäure	160502331	1
Caelo	Salicylsäure	170509AS/16050012	1
Fagron	Salicylsäure	15211809	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-332098	2
Caelo	Salicylsäure	16312001	18
Caelo	Salicylsäure	16010972	1
Caelo	Salicylsäure	16050016	1
Caelo	Salicylsäure	16010922	8
Caelo	Salicylsäure	16050014	14
GEHE	Salicylsäure	1605023-02	2
Caelo	Salicylsäure	1601916	1
Caelo	Salicylsäure	8170717	1
gehe	Salicylsäure	16I15-B08-331442	1
Euro OTC	Salicylsäure	16050013	1
Caelo	Salicylsäure	160109123	1
Caelo	Salicylsäure	16i15-B08-0001	1
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Salicylsäure	16312001	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312001	1
Anzag	Salicylsäure	16050014	1
Noweda	Salicylsäure	16050013	1
Caela	Salicylsäure	16312001	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	2
GEHE	Salicylsäure	1605023-01	1
Caelo	Salicylsäure	16/15-B08-332098	1
Euro OTC	Salicylsäure	170700901	3
Phoenix	Salicylsäure	16050012	1
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-01	14
Caelo	Salicylsäure	16312003	6
Bombastus	Salicylsäure	16050017	1
Cealo	Salicylsäure	15211806	1
Caelo	Salicylsäure	16312005	17
Caelo	Salicylsäure	16050017	11
apo ident	Salicylsäure	1605023-01	1
Fagron	Salicylsäure	16I15B08330773	1
Caelo	Salicylsäure	13101707	1
Caelo	Salicylsäure	207102017/16050017	1
Caelo	Salicylsäure	17133303	14
L30	Salicylsäure	16312005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Salicylsäure	16A18B04322905	2
Caelo	Salicylsäure	17133301	8
Caelo	Salicylsäure	163120	1
Caelo	Salicylsäure	16312010	15
Caelo	Salicylsäure	16312009	7
Kehr	Salicylsäure	16312001	2
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09	2
GEHE	Salicylsäure	1707009-01	1
Caelo	Salicylsäure	16312004	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337173	3
Caelo	Salicylsäure	1707009-01	1
Caelo	Salicylsäure	17301505	13
Euro OTC	Salicylsäure	RAS1703500	2
Phoenix/Cealo	Salicylsäure	1733303	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337172	1
Phoenix/Cealo	Salicylsäure	3414M-01045	1
Caelo	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Caelo	Salicylsäure	17133304	1
Caelo	Salicylsäure	17301503	11
Caelo	Salicylsäure	17301504	2
Fagron	Salicylsäure	17C21B09	1
Caelo	Salicylsäure	1713301	1
Caelo	Salicylsäure	102455-0001	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-332098	1
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-02	6
L30	Salicylsäure	17301505	1
Caelo	Salicylsäure	17133307	23
Caelo	Salicylsäure	16312008	1
Caelo	Salicylsäure	17301502	9
Caelo	Salicylsäure	17301506	22
GEHE	Salicylsäure	1707009-02	1
Caelo	Salicylsäure	17051803	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312012	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337860	2
Fagron	Salicylsäure	17c21-b09-337860	1
Fiebig/Maros	Salicylsäure	1707009-02	1
Caelo	Salicylsäure	17C21-B09-337172	1
Kehr	Salicylsäure	16312012	1
Caelo	Salicylsäure	17123301	1
Euro OTC	Salicylsäure	170700902	1
Sanacorp	Salicylsäure	17C21-B09-339446	1
Caelo	Salicylsäure	170301506	1
Delta	Salicylsäure	17133303	1
Caelo	Salicylsäure	18050002	7
Caelo	Salicylsäure	170700902	1
Euro OTC	Salicylsäure	1801042-01	14
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02	2
Fiebig	Salicylsäure	17301506	1
euro AHD	Salicylsäure	1707009-025709	1
Noweda/Fargon	Salicylsäure	14L02-B02-303556	1
Caelo	Salicylsäure	18050006	10
Caelo	Salicylsäure	180104201	1
Caelo	Salicylsäure	1801042-01	2
Anzag/Anzag 11.09.18	Salicylsäure	18F05-B02-350586	1
Caelo	Salicylsäure	18050007	6
L30	Salicylsäure	17301507	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-333933	1
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-350587	1
Caelo	Salicylsäure	17301507	7
Euro OTC	Salicylsäure	180104201	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Salicylsäure	18050006	1
Caelo	Salicylsäure	17301509	9
Sanacorp	Salicylsäure	17301509	1
Euro OTC	Salicylsäure	17301509	1
EuRho	Salicylsäure	1707009-01	1
Caelo	Salicylsäure	16050006	1
Euro OTC	Salicylsäure	18050007	1
Phonix	Salicylsäure	18050007	1
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-351974	1
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-350586	2
Caelo	Salicylsäure	18F05-B02-352210	2
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03-354311	1
Kehr	Salicylsäure	17301509	1
Caelo	Salicylsäure	18050009	6
Caelo	Salicylsäure	RAS1703500	1
Caelo	Salicylsäure	17301512	5
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03	1
Fiebig	Salicylsäure	17301509	1
Caelo	Salicylsäure	17301511	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17301509	1
Caelo	Salicylsäure	18147302	2
Fagron	Salicylsäure	18F05B02350587	2
Caelo	Salicylsäure	18147303	1
Caelo	Salicylsäure	17301612	1
Caelo	Salicylsäure	18230004	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-352210	1
Caelo	Salicylsäure	18147310	2
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147303	2
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18230004	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17301512	2
Caelo	Salicylsäure	18230007	6
Gatt-Koller	Salicylsäure	1803840	2
Caelo	Salicylsäure	18147307	1
Caelo	Salicylsäure	190263	1
Euro OTC	Salicylsäure	1901015-01	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Salicylsäure	18230004	1
Caelo	Salicylsäure	72(18230009)	1
Caelo	Salicylsäure	18230002	1
Caelo	Salicylsäure	19061205	1

- 91 235 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 472 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicylsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	340	0	110 648
Typ C	0	1668	6	91 235

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,6416 % (> 99,4624 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20696	21906	3,92	64,37
21436	21906	4,72	65,59
24591	21906	3,75	63,72
21760	21906	1,59	67,56
21906	21906	0,00	67,88
22443	22443	0,00	61,57
23592	21906	2,02	65,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Scopolaminhydrobromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21676-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Scopolaminhydrobromid; Scopolamini hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Scopolaminhydrobromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Scopolaminhydrob…	14278801	21676	60	1504154
Caelo	Scopolaminhydrob…	15054501	21764	60	1511156
Fagron	Scopolaminhydrob…	15L09-B04-334706	23418	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob…	15L09-B04-334706	23419	40	20151228
Caelo	Scopolaminhydrob…	15054501	21764SI	28	1511156

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 228 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 021 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 282 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925	60
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764SI†	32
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925SI	30
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	23418SI	40
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	23419SI	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441SI	40

- 110 706 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14J27-B05-307020	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	14278801	26
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15358901	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054505	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	16206208	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	16206204	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054511	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	18024806	3
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14F11-B02-296840	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	17230303	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	18024807	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	18B23-B04-357420	1

- 92 870 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 817 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Scopolaminhydrobromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	228	0	108 021
Typ B	0	270	12	110 706
Typ C	0	39	0	92 870

Die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,3684 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	95,7447 % (> 94,6809 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23418	21764	10,65	38,07
23419	21764	6,96	35,91
21764	21764	0,00	36,49
21676	21676	0,00	19,17

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Selenhefe**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20906-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Selenhefe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Selenhefe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Selenhefe	L1204012-01	20906	40	1403461
Caelo	Selenhefe	13347911	21377	40	1509355
Caelo	Selenhefe	17002202	23120	40	1707512
Caelo	Selenhefe	17002208	23446	40	20170126
Caelo	Selenhefe	173332	24038	40	20180207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Selenhefe*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	21102	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Selenhefe*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Selenhefe	11318111	1
Caelo	Selenhefe	13347906	1
Caelo	Selenhefe	13347911	1
Caelo	Selenhefe	15276208	1

- 92 905 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 825 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Selenhefe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	40	0	110 849
Typ C	0	3	1	92 905

Die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8867 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24038	24038	0,00	25,59
23120	23120	0,00	25,37
23446	23120	2,43	25,36
20906	20906	0,00	33,62
21377	21377	0,00	32,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Serin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	22289-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Serin; L-Serin; Serinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Serin* 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 *Serin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Serin	1512012	22289	60	20160112*
Euro OTC	Serin	1606020-01	22668	40	20160714
Euro OTC	Serin	1606020	22678	40	20160714*
Euro OTC	Serin	1711033	23914	40	20171208*
Euro OTC	Serin	1904034	24641	40	20190521*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Serin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 029 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Serin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Serin	1611006	22922	40
Euro OTC	Serin	1809016	24296	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Serin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Serin	1606020-01	3

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Serin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Serin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 029
Typ B	0	74	6	110 908
Typ C	0	3	0	92 906

Die Substanz/Substanzgruppe *Serin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24641	24641	0,00	35,32
22668	22678	3,11	42,49
22678	22678	0,00	39,67
23914	23914	0,00	44,10
22289	22289	0,00	47,07

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sildenafilcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20852-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sildenafilcitrat; Sildenafili citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* 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 *Sildenafilcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Sildenafilcitrat	13F24-N03	20852	40	1402052
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	20927	80	20131030
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	21621	60	20131209

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sildenafilcitrat	160498	22446	60	20160307*
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	23178	40	20150309
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23336	40	20170529*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23345	40	20170529*
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1908006	24843	40	20190906*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 849 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sildenafilcitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037	24192	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1902031	24469	40
Caelo	Sildenafilcitrat	190866	24545	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 179 Spektren von 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 76 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Sildenafilcitrat	13F24-N03	1
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	4
Euro OTC	Sildenafilcitrat	14051402	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17061405	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074703	2
Phönx/Polpharma	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074707	2
Gutenberg-Apotheke	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Polpharma/Phoenix	Sildenafilcitrat	131101001	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074709	1
Caelo	Sildenafilcitrat	2101403	1
Caelo	Sildenafilcitrat	1407474	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	13110-01	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074714	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074715	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074716	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	14H11-B01-297519	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-03	5
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101003	1
Fagron	Sildenafilcitrat	14H11-B01-303183	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17081504	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097301	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15097301	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097307	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15097306	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097303	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097312	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-309081	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097315	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097311	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097317	1
Alliance	Sildenafilcitrat	1311010-03	1
Phoenix	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049802	10
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-320186	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097310	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101004	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049810	2
Gehe	Sildenafilcitrat	16049805	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15f11-b02-320186	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049808	4
Cealo	Sildenafilcitrat	16049805	1
	Sildenafilcitrat	1311010-04	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	16049814	9
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02	2
Sanacorp	Sildenafilcitrat	16049811	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049811	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049812	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049805	1
Sanacorp WE 21.04.17 -2…	Sildenafilcitrat	16049808	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049821	8
Caelo	Sildenafilcitrat	16049819	1
Caelo	Sildenafilcitrat	101051528	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049820	5
Euro OTC	Sildenafilcitrat	10061706	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049801	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16A18-B08	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16049817	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-05	5
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-06	8
Caelo	Sildenafilcitrat	16049823	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331450	3
Alliance	Sildenafilcitrat		1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049826	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16049819	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16049812	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17071502	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-334977	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049824	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17071504	7
Fagron	Sildenafilcitrat	17071505	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331449	1
Fagron	Sildenafilcitrat	17H31-B02-342459	3
GEHE	Sildenafilcitrat	17344003	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	103031328	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	311010-06	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	27021802	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-6	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15081830	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344001	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344003	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037-01x2	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037-01	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344008	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	19011907	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344006	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344014	1

- 92 730 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 748 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sildenafilcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	107 849
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	179	0	92 730

Die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 96,6480 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20852	20852	0,00	57,72
20927	20852	2,54	57,26
21621	24843	4,04	55,55
23178	23336	7,56	56,89
23336	23336	0,00	57,35
23345	23345	0,00	55,67
24843	24843	0,00	57,34
22446	22446	0,00	56,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sojalecithin (Instantform)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20539-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sojalecithin (Instantform); Lecithinum e sojae plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Sojalecithin (Instantform)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sojalecithin (In…	13030504	20985	40	1404399
Caelo	Sojalecithin (In…	13279813	21523	40	20130903
Caelo	Sojalecithin (In…	17118101	23370	40	20170620
Caelo	Sojalecithin (In…	191879	24749	40	20190712*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sojalecithin (Instantform)*.

- 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	Sojalecithin (Instantform)	17118101	23445	40
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	173224	24244	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 43 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139001	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371504	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139011	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)		1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sojalecithin (Instantform)	12139013	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139012	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caesar &Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Sojalecithin (Instantform)	31/14	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279806	1
Caesar &Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13279813	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279814	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281605	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281620	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281606	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281618	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	14281603	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262701	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262704	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	1526704	1
INTR/ Sana	Sojalecithin (Instantform)	16223302	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	16223302	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17081501	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118108	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322401	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	17322405	1

- 92 866 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 805 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sojalecithin (Instantform)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	41	2	92 866

Die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	95,3488 % (> 88,3721 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20985	20985	0,00	45,77
21523	20985	12,14	49,94
23370	20985	8,37	50,14
24749	24749	0,00	45,12

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sorbinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20881-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sorbinsäure; Acidum sorbicum; Acidum sorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Sorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbinsäure	12038025	20881	40	20120315
Caelo	Sorbinsäure	13334008	21460	60	AR-15-FG-007849-01
Caelo	Sorbinsäure	14176214	22592	40	20140708

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbinsäure	14380714	22593	40	20150209
Caelo	Sorbinsäure	162080	22616	40	20160722*
Caelo	Sorbinsäure	15382002	22826	40	20151112
Caelo	Sorbinsäure	172056	23851	40	20170823*
Caelo	Sorbinsäure	162080	23859	40	20160722*
Caelo	Sorbinsäure	191114	24569	40	20190502*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 869 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sorbinsäure*.

- 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	Sorbinsäure	182876	24384	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 285 Spektren von 199 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 61 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	29071201	1
Caelo	Sorbinsäure	11203807	10
Caelo	Sorbinsäure	11203806	2
Finze	Sorbinsäure	9280207	1
Caelo	Sorbinsäure	10305209	1
Caelo	Sorbinsäure	9280207	1
Caelo	Sorbinsäure	5012E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	12038016	5
Phoenix	Sorbinsäure	11203813	1
Sanacorp	Sorbinsäure	12038016	1
Anzag	Sorbinsäure	12038016	1
Caelo	Sorbinsäure	12038002	1
Caelo	Sorbinsäure	12038020	4
Noweda	Sorbinsäure	12038016	1
Caelo	Sorbinsäure	10305208	1
Caelo	Sorbinsäure	12038012	1
Caelo	Sorbinsäure	12330608	8
Caelo	Sorbinsäure	11203812	1
Caelo	Sorbinsäure	10120303	1
Noweda	Sorbinsäure	12330608	1
Caelo	Sorbinsäure	12038025	1
Euro OTC	Sorbinsäure	12038020	1
Caelo	Sorbinsäure	105505	1
Caelo	Sorbinsäure	12330618	12
Caelo	Sorbinsäure	4811Q-01048	1
Fagron	Sorbinsäure	121394	1
Caelo	Sorbinsäure	13334003	4
Phönix	Sorbinsäure	12330618	1
Caelo	Sorbinsäure	12038009	1
vdl 28.04.2014 preis:5,79	Sorbinsäure		1
PHOENIX 12.05.2014	Sorbinsäure	13334008	1
Sanacorp	Sorbinsäure	13334008	1
Caelo	Sorbinsäure	13334008	5
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbinsäure	2575/07142914	1
Caelo	Sorbinsäure	13334010	7
VDL;5,78EUR;18.12	Sorbinsäure	14176206	1
Fagron	Sorbinsäure	13334008	1
Caelo	Sorbinsäure	14176206	7
Fagron	Sorbinsäure	14176206	1
Caelo	Sorbinsäure	14176209	4
Caelo	Sorbinsäure	14176207	1
Caelo	Sorbinsäure	14176212	7
Caelo	Sorbinsäure	14380702	3
Noweda	Sorbinsäure	14176206	1
Caelo	Sorbinsäure	14176214	9
Caelo	Sorbinsäure	14176213	1
Caelo	Sorbinsäure	14380704	1
Caelo	Sorbinsäure	14380706	5
Caelo	Sorbinsäure	14380714	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	14380713	2
Caesar & Loretz/Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Caelo	Sorbinsäure	15382002	10
Caelo	Sorbinsäure	14380715	1
Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Caelo	Sorbinsäure	15382001	1
ALH	Sorbinsäure	15382007	1
Caelo	Sorbinsäure	15382007	4
Caelo	Sorbinsäure	15382010	12
phönix	Sorbinsäure	15382010	1
Caelo	Sorbinsäure	16208005	22
L12	Sorbinsäure	15382010	1
Euro OTC	Sorbinsäure	o216E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	1620808005	1
Caelo	Sorbinsäure	170427AS/16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	28041726	1
Fischar	Sorbinsäure	16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	16208009	11
Fiebig	Sorbinsäure	168009	1
Phönix	Sorbinsäure	16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	16208012	6
Caelo	Sorbinsäure	16208011	8
Gehe	Sorbinsäure	16208011	1
Caelo	Sorbinsäure	162080	1
Caelo	Sorbinsäure	16208015	9
SanacorpWE: 23.09.14 E...	Sorbinsäure	14176212	1
Caelo	Sorbinsäure	16208007	1
Caelo	Sorbinsäure	16208016	5
Caelo	Sorbinsäure	16208018	2
Caelo	Sorbinsäure	17343401	3
Caelo	Sorbinsäure	16208020	7
Caelo	Sorbinsäure	15123912	1
Caelo	Sorbinsäure	162508016	1
Caelo	Sorbinsäure	21041801	1
H.Lamotte	Sorbinsäure	17343401	1
Caelo	Sorbinsäure	17343411	12
Th. Geyer	Sorbinsäure	17343411	1
Caelo	Sorbinsäure	17343422	6
Fagron	Sorbinsäure	17343422	1
L12	Sorbinsäure	18287602	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	18287605	1
Caelo	Sorbinsäure	18287605	3
Caelo	Sorbinsäure	1827669	1
Caelo	Sorbinsäure	18284605	1
Caelo	Sorbinsäure	18287609	1

- 92 624 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 763 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	107 869
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	277	8	92 624

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,1930 % (> 96,1404 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23851	23851	0,00	52,11
23859	23859	0,00	52,55
24569	24569	0,00	52,17
20881	23851	3,17	53,36
21460	21460	0,00	53,40
22592	23859	2,31	52,75
22593	23859	3,02	53,69
22616	22616	0,00	53,87
22826	24569	3,03	51,48

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sorbitol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20075-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitol; Sorbit; Sorbitolum; Sorbitum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Sorbitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitol	13278217	21485	40	20130920
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834	60	20150713*
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293	60	20160113*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Sorbitol	1604007	22539	40	20160428*
Caelo	Sorbitol	16038501	22847	40	20160315
Euro OTC	Sorbitol	1610018	22849	40	20161121*
Caelo	Sorbitol	163531	23028	40	20170119*
Caelo	Sorbitol	16353107	23442	40	20170119

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sorbitol*.

- 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	Sorbitol	181636	24220	40
Euro OTC	Sorbitol	1810010	24306	40
Caelo	Sorbitol	190173	24562	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 200 Spektren von 77 *Apo-Ident*-Kunden aus 104 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 100 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	10383323	1
Caelo	Sorbitol		1
Fagron	Sorbitol	11I09-N11	1
Caelo	Sorbitol	12345	1
Caelo	Sorbitol	23071201	1
Fagron	Sorbitol	12E30-N24	3
Caelo	Sorbitol	11379332	2
Caelo	Sorbitol	17011305	1
Caelo	Sorbitol	11379337	2
Caelo	Sorbitol	5021307	1
Caelo	Sorbitol	11379321	1
Caelo	Sorbitol	11379322	1
Caelo	Sorbitol	1083330	1
Caelo	Sorbitol	12249108	2
Fagron	Sorbitol	12L17-N12	3
Fagron	Sorbitol	12J15-N01	1
Caelo	Sorbitol	11379336	2
Caelo	Sorbitol	12249109	2
Caelo	Sorbitol	12249110	4
Euro OTC	Sorbitol	1301019-01	3
Caelo	Sorbitol	12249124	2
Fagron	Sorbitol	M721140/12L17-N12	1
Caelo	Sorbitol	12L07-N12	1
Caelo	Sorbitol	12249126	2
Caelo	Sorbitol	16101303	1
Caelo	Sorbitol	12249139	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/0513	1
Bombastus	Sorbitol	13278206	2
Caelo	Sorbitol	13335304	1
Caelo	Sorbitol	12249140	1
Caelo	Sorbitol	13278206	1
Caelo	Sorbitol	13335307	3
Fagron	Sorbitol	13D08-N27	1
Merck	Sorbitol	13D08-N27	1
Fagron	Sorbitol		1
Caelo	Sorbitol	13278204	1
Phoenix 12.08.2013	Sorbitol	12249108	1
Fagron	Sorbitol	13E07-B40	2
Caelo	Sorbitol	13278216	2
Fagron	Sorbitol	13G04-N04	1
Caelo	Sorbitol	133335307	1
Fagron	Sorbitol	M721140	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/05134013	1
Euro OTC	Sorbitol	1311034-01	1
Caelo	Sorbitol	26071402	1
Caelo	Sorbitol	8081402	1
Caelo	Sorbitol	23081401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	4091401	1
Euro OTC	Sorbitol	1404007-01	2
Caelo	Sorbitol	13278247	1
Gehe 01.09.2014	Sorbitol	13278217	1
Caelo	Sorbitol	13278218	1
Caelo	Sorbitol	13278239	1
GEHE 28.11.2014	Sorbitol	13278245	1
Caelo	Sorbitol	13278246	2
Euro OTC	Sorbitol	700476	1
Caelo	Sorbitol	13278249	1
Fagron	Sorbitol	13278249	1
Caelo	Sorbitol	14250807	1
Caelo	Sorbitol	20021501	1
Caelo	Sorbitol	13278241	1
Euro OTC	Sorbitol	1406014-01	1
Fagron	Sorbitol	14E21-B02	1
Caelo	Sorbitol	13278250	1
Caelo	Sorbitol	14250806	1
Caelo	Sorbitol	14250808	1
Caelo	Sorbitol	15118902	2
Euro OTC	Sorbitol	1501048-01	3
Caelo	Sorbitol	15118901	3
Caelo	Sorbitol	15208302	4
Euro OTC	Sorbitol	1506052-01	4
Euro OTC	Sorbitol	150652-01	1
Caelo	Sorbitol	15208303	1
Caelo	Sorbitol	15208306	2
Caelo	Sorbitol	15012708	1
Caelo	Sorbitol	15208305	3
Caelo	Sorbitol	1512016-01	2
Caelo	Sorbitol	15208309	3
Euro OTC	Sorbitol	1512016-01	1
Caelo	Sorbitol	15208311	3
EuRho/Anzag	Sorbitol	4712I-02298	1
Caelo	Sorbitol	16038501	4
Euro OTC	Sorbitol	1604007-01	4
Noweda/ Ichthyol	Sorbitol	1512016-01	1
Caelo	Sorbitol	16038502	1
Caelo	Sorbitol	15208310	3
Caelo	Sorbitol	16038503	1
Caelo	Sorbitol	15118912	1
Caelo	Sorbitol	1604007-01	1
Caelo	Sorbitol	225282222169	1
Caelo	Sorbitol	16038515	6
eurho	Sorbitol	1301019-01	1
siehe Protokoll	Sorbitol	15208310	1
Caelo	Sorbitol	16353102	3
Euro OTC	Sorbitol	1610018-01	10
Caelo	Sorbitol	1610018-01	1
Caelo	Sorbitol	16038514	5
Caelo	Sorbitol	16353107	1
L10	Sorbitol	16353108	1
Caelo	Sorbitol	16231208	1
Caelo	Sorbitol	113793	1
Caelo	Sorbitol	16353108	1
Caelo	Sorbitol	17140903	6
Caelo	Sorbitol	1714090903	1
Caelo	Sorbitol	17140902	2
L12	Sorbitol	17140904	3
EuRho	Sorbitol	161001802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	17140904	1
Caelo	Sorbitol	17366301	3
Euro OTC	Sorbitol	1610018-02	1
Caelo	Sorbitol	11379333	1
Euro OTC	Sorbitol	1610018-03	3
Caelo	Sorbitol	17366304	1
Caelo	Sorbitol	11379320	1
Caelo	Sorbitol	18163606	2
Caelo	Sorbitol	18163607	1
Caelo	Sorbitol	19017304	1

- 92 709 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 730 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	198	2	92 709

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,0000 % (> 97,5000 %)

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
21834	21834	0,00	22,45
22293	22293	0,00	22,30
22539	22539	0,00	21,17
22847	21834	1,92	22,75
22849	22849	0,00	20,71
23028	23028	0,00	24,67
23442	23028	3,30	25,02
21485	22293	3,01	23,16

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Spironolacton**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21032-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spironolacton; Spironolactonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Spironolacton* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21032	50	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21076	42	20130215
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369	45	20160309*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Spironolacton	14378715	22385	40	20150211
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	22386	40	20150728
Caelo	Spironolacton	160773	22444	60	20160415*
Fagron	Spironolacton	2294216E20-B06-322016	22942	40	20160531
Caelo	Spironolacton	190158	24548	40	20190308*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 357 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 892 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Spironolacton	1612002	22909	40
Caelo	Spironolacton	16077305	22954	40
Caelo	Spironolacton	171165	23327	40
Caelo	Spironolacton	172432	23660	40
Euro OTC	Spironolacton	1711013	23888	40
Euro OTC	Spironolacton	1809020	24324	40
Caelo	Spironolacton	182080	24391	40
Caelo	Spironolacton	191979	24748	40
Euro OTC	Spironolacton	1907001	24782	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 148 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 113 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Spironolacton	1101013-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035	1
EuRho	Spironolacton	1101013-01	1
Noweda	Spironolacton	1101013-0	1
Caelo	Spironolacton	11042607	1
Fagron	Spironolacton	12I17-N01	1
Gehe	Spironolacton	12049105	1
Caelo	Spironolacton	12049105	2
Sanacorp	Spironolacton	11042612	1
Sanacorp	Spironolacton	12049103	2
Caelo	Spironolacton	12049109	1
Caelo	Spironolacton	12049103	1
Caelo	Spironolacton	11G28-N03	1
Caesar&loretz,Phoenix	Spironolacton	11042613	1
Fagron	Spironolacton	12J15-N04	1
Fagron	Spironolacton	12/17-n01	1
Caelo	Spironolacton	2013U-03249	1
Caelo	Spironolacton	10159914	1
Caelo	Spironolacton	11042602	1
Caelo	Spironolacton	12049118	2
Caelo	Spironolacton	12049110	2
Caesar&loretz,Phoenix	Spironolacton	11042603	1
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	3
Phönix	Spironolacton	1101013-03	1
Euro OTC	Spironolacton	3513E-03249	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	12049129	1
Caesar u Loretz	Spironolacton	12049119	1
Caelo	Spironolacton	13124303	7
Fagron	Spironolacton	10H24-N10	2
Caelo	Spironolacton	12049123	3
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049119	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049129	1
Fagron	Spironolacton	12/17-N01	1
Sanacorp	Spironolacton	12049130	1
Caelo	Spironolacton	12049130	4
Caesar/Lorenz	Spironolacton	13124303	1
Caelo	Spironolacton	13124304	7
Fagron	Spironolacton	13G03-N09	1
Caelo	Spironolacton	13124309	2
Caelo	Spironolacton	1314309	1
Caesar&loretz,Anzag	Spironolacton	13124309	1
Sanacorp/Phoenix	Spironolacton	13124315	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Spironolacton	13G16-B08-288051	1
Caelo	Spironolacton	13124315	5
Caelo	Spironolacton	13124317	3
Caelo	Spironolacton	5013Q-03249	1
Fagron	Spironolacton	13D12-N08	1
Caelo	Spironolacton	140202901	1
Sanacorp	Spironolacton	1212034-01	1
Caelo	Spironolacton	13124314	2
Fagron	Spironolacton	14B20-B06-294618	5
Caelo	Spironolacton	13124321	2
Euro OTC	Spironolacton	1402029-01	1
Caelo	Spironolacton	13190309	1
Caelo	Spironolacton	13124320	3
Fagron	Spironolacton	14B20B06294618	1
Caelo	Spironolacton	14378702	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B02-303621	5
Euro OTC	Spironolacton	1504016-01	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B303621	1
Caelo	Spironolacton	14378710	3
Noweda	Spironolacton	14378710	1
Caelo	Spironolacton	14378709	3
Caelo	Spironolacton	14378703	1
Caelo	Spironolacton	14378717	2
Caelo	Spironolacton	14378715	4
Fagron	Spironolacton	14j02-b02-303621	1
Caelo	Spironolacton	1437807	1
Caelo	Spironolacton	14378718	7
Fagron	Spironolacton	16A14-B05	1
Jenne	Spironolacton	14378715	1
Fagron	Spironolacton	80616-7	1
Fagron	Spironolacton	2415E-03249	1
Caelo	Spironolacton	16077302	10
Caelo	Spironolacton	14378721	2
Caelo	Spironolacton	14378719	1
Caelo	Spironolacton	1438721	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Caelo	Spironolacton		1
Caelo	Spironolacton	16077303	11
Caelo	Spironolacton	160773	1
Caelo	Spironolacton	15G22-B10	1
Euro OTC	Spironolacton	14378721	1
Caelo	Spironolacton	14378701	2
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	2
Caelo	Spironolacton	16077306	3
WE Phönix 25.11..2016 ...	Spironolacton	16077303	1
Fagron	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Caelo	Spironolacton	16077305	5
Euro OTC	Spironolacton	1000403502	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-525187	1
Caelo	Spironolacton	16077307	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-325478	2
Caelo	Spironolacton	16077309	5
Caelo	Spironolacton	16077311	10
Caelo	Spironolacton	16H20-B06-322016	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Caelo	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Noweda	Spironolacton	1504016-01	1
Fagron	Spironolacton	16I06-B04	1
Caelo	Spironolacton	16077312	11
Euro OTC	Spironolacton	1612002-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Noweda	Spironolacton	1602006-01	1
Fagron	Spironolacton	17E22-B11-335454	2
Caelo	Spironolacton	16077319	4
Caelo	Spironolacton	17116501	1
Euro OTC	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Caelo	Spironolacton	16077320	6
Noweda	Spironolacton	1612002-01	1
Euro OTC	Spironolacton	161200201	1
Euro OTC	Spironolacton	1602006-01	1
Fagron	Spironolacton	16I06-B04-329443	1
Euro OTC	Spironolacton	16020006-01	1
Caelo	Spironolacton	161200201	1
Fagron	Spironolacton	16I06B04329443	1
Caelo	Spironolacton	171165012	1
Caelo	Spironolacton	16077324	1
Caelo	Spironolacton	17116502	6
gehe	Spironolacton	17E22-B11-335455	1
Fagron	Spironolacton	17116502	1
Caelo	Spironolacton	16077326	6
Euro OTC	Spironolacton	1711013-01	1
Caelo	Spironolacton	16077325	7
Fagron	Spironolacton	17H16-B05	2
GEHE	Spironolacton	16077325	1
Caelo	Spironolacton	18004803	7
Fagron	Spironolacton	17H16-B05-344771	3
Caelo	Spironolacton	18004904	6
Caelo	Spironolacton	18004908	3
Cealo/Gehe	Spironolacton	18004904	2
Caelo	Spironolacton	18004913	3
Sanacorp	Spironolacton	18004913	1
Fagron	Spironolacton	10C29-N09	1
Caelo	Spironolacton	18004917	10
Caelo	Spironolacton	18004915	3
Caelo	Spironolacton	18004920	5
Fagron	Spironolacton	18A24-B03	1
Euro OTC	Spironolacton	1809020-01	1
Caelo	Spironolacton	18208003	2
Sanacorp	Spironolacton	18208004	1
Caelo	Spironolacton	18208010	2
Caelo	Spironolacton	18208008	2

- 92 590 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 712 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spironolacton* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	357	0	107 892
Typ B	0	360	0	110 628
Typ C	0	313	6	92 590

Die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3193 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,1191 % (> 97,1787 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21032	21032	0,00	41,70
22369	22369	0,00	40,72
21076	21032	2,53	43,63
22942	22369	2,44	40,60
22385	22444	3,69	42,75
22444	22444	0,00	41,72
22386	22444	2,78	42,76
24548	24548	0,00	39,55

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20457-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi; Acaciae gummi dispersione desiccatum; Arabisches Gummi, sprühgetrocknet; Gummi arabicum dispersione desiccatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sprühgetrocknete…	`14141901`	`21431`	120	`AR-15-FG-006809-01`
Caelo	Sprühgetrocknete…	`15413201`	`22653`	40	`AR-17-FG-000844-01`
Caelo	Sprühgetrocknete…	`181860`	`24730`	40	`20180725`*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.

- 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	Sprühgetrocknetes Arabisches…	162331	22853	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	16233105	23443	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	16233105	23444	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 10 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	12138607	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	12372302	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	11345715	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	12138612	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	12111301	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	15086704	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	15413201	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	15413207	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches…	3314A160121	1
Klenk	Sprühgetrocknetes Arabisches…	3314A140121	1

- 92 899 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 819 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	8	2	92 899

Die Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21431	21431	0,00	11,65
24730	24730	0,00	14,05
22653	22653	0,00	11,81

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Stärke**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20790-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stärke; Amylum Maydis; Amylum oryzae; Amylum Solani; Amylum tritici; Kartoffelstärke; Maisstärke; Maydis amylum; Oryzae amylum; Reisstärke; Solani amylum; SyrSpend® SF Alka; SyrSpend® SF pH4; Tritici amylum; Weizenstärke

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von SyrSpend® SF Alka: Bitte Probe vor der Messung schütteln, um eine gleichmäßige Partikelverteilung zu gewährleisten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Stärke* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Reisstärke	12068525	20790	40	20120327
Caelo	Kartoffelstärke	12360213	20996	40	1403494
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447	60	AR-16-FG-011433-01
Caelo	Maisstärke	13154914	21827	60	20130529
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965	60	20140207
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	21973	60	20141210
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246	60	20150527
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449	60	20160621*
Caelo	Maisstärke	161385	22450	60	20160621*
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-311720	22496	40	1608352
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-311720	22497	40	20150223
Caelo	Reisstärke	16144501	22585	40	20160504
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-305667	22719	40	1701055
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	23219	40	20160308
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	23220	40	AR-17-FG-015298-02
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	23448	40	20170505
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	23449	40	20170505
Klenk	Weizenstärke	0104A160512	23510	40	20160628
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B02-335945	23750	20	1804106
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	23768	40	20150902
Klenk	Kartoffelstärke	0094A170123	23923	40	20170309
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18B21-B08-347192	24112	40	1809264
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11-350851	24290	40	20180502
Caelo	Maisstärke	182748	24361	40	20181031*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1080 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.

- 107 169 Spektren aus insgesamt 1881 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 660 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22494	40
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22495	40
Caelo	Reisstärke	162180	22642	40
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22718	40
Caelo	Kartoffelstärke	15062921	23189	40
Caelo	Maisstärke	16138505	23217	40
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15H13-B03-314611	23450	40
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15H13-B03-314611	23451	40
Caelo	Weizenstärke	15421507	23509	40
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	23749	40
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B02-335945	23750†	20
Caelo	Kartoffelstärke	173003	23811	40
Caelo	Maisstärke	172873	23813	40
Caelo	Weizenstärke	181200	24014	40
Caelo	Maisstärke	170474	24037	40
Caelo	Reisstärke	190169	24551	40
Caelo	Reisstärke	190168	24553	40

- 110 328 Spektren aus insgesamt 2247 Chargen von 789 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 245 Spektren von 141 *Apo-Ident*-Kunden aus 111 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Reisstärke	10177515	1
Caelo	Reisstärke	10177507	1
Caelo	Reisstärke	12214303	1
Caelo	Reisstärke	12166007	3
Caelo	Reisstärke	11132406	1
Caelo	Reisstärke	9352108	1
Klenk	Reisstärke	64A130304	12
Klenk	Reisstärke	64A080218	1
Klenk	Reisstärke	104A120621	4
Caelo	Reisstärke	12238714	1
Koisser	Reisstärke	WE07032013	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Reisstärke	12L19-N06	1
Caelo	Reisstärke	13154904	2
Caelo	Reisstärke	104A120621	1
Nachprüfung	Reisstärke	3709E01116	1
Caelo	Reisstärke	11186026	1
Caelo	Reisstärke	10061134	2
Caelo	Reisstärke	13005905	2
Klenk	Reisstärke	84A130304	1
Caelo	Reisstärke	13154914	1
Klenk	Reisstärke	94A100122	1
Caelo	Reisstärke	64A130304	2
Caelo	Reisstärke	200613K3	1
Klenk	Reisstärke	104A130304	8
Caelo	Reisstärke	14025710	1
Caelo	Reisstärke	13005908	1
Caelo	Reisstärke	13305103	3
Caelo	Reisstärke	13305108	1
Gutenberg-Apotheke	Reisstärke	12360216	1
Caelo	Reisstärke	14011612	3
Cealo	Reisstärke	13305103	1
Noweda	Reisstärke	14023203	1
Caelo	Reisstärke	2212M-01115	1
sanacorp	Reisstärke	94A130304	1
Caelo	Reisstärke	14023203	3
Caelo	Reisstärke	16101401	1
Caelo	Reisstärke	14011621	1
Noweda	Reisstärke	14011621	1
Klenk	Reisstärke	64a130304	1
Caelo	Reisstärke	12238719	1
VDL;03.03.15;3,04EUR	Reisstärke	14011627	1
Caelo	Reisstärke	14011630	2
Klenk	Reisstärke	104A141114	3
Klenk	Reisstärke	94A130304	2
VDL;3,03EUR;11.06.15	Reisstärke	14011630	1
Fagron	Reisstärke	14F18-B04-301616	1
Caelo	Reisstärke	14301214	1
Caelo	Reisstärke	104A141114	1
Caelo	Reisstärke	14025733	1
Caelo	Reisstärke	15118607	1
Klenk	Reisstärke	84A141114	3
Caelo	Reisstärke	15119011	1
Caelo	Reisstärke	16144506	1
phönix	Reisstärke	84a141114	1
Caelo	Reisstärke	16218002	1
Caelo	Reisstärke	17173501	2
Caelo	Reisstärke	16218009	1
Caelo	Reisstärke	17327503	2
Caelo	Reisstärke	17327502	1
Sanacorp	Reisstärke	84A141114	1
Caelo	Maisstärke	11179307	2
Caelo	Maisstärke	10061146	1
Klenk	Maisstärke	64A080218	4
Caelo	Maisstärke	12238715	2
Caelo	Maisstärke	12238705	1
Caelo	Maisstärke	13154904	1
Caelo	Maisstärke	15119011	5
Klenk	Maisstärke	64A130304	5
Caelo	Maisstärke	13154914	1
Fagron	Maisstärke	15310902	1
Caelo	Maisstärke	15310902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Maisstärke	64A130304	2
Caelo	Maisstärke	15310903	2
Caelo	Maisstärke	15310914	5
Caelo	Maisstärke	15310909	2
Caelo	Maisstärke	15310904	1
Caelo	Maisstärke	16138505	4
Caelo	Maisstärke	16138507	2
Klenk	Maisstärke	64A170123	5
Caelo	Maisstärke	14111701	1
Caelo	Maisstärke	17047404	6
Klenk	Maisstärke	4263535	1
Cealo/Sanacorp	Maisstärke	17287302	1
Caelo	Maisstärke	17287302	1
Caelo	Maisstärke	64A170123	1
Caelo	Maisstärke	18274802	1
Klenk	Weizenstärke	104A101116	1
Caelo	Weizenstärke	11350907	1
Caelo	Weizenstärke	1114611	1
Fiebig 16.01.13 ek: 4,18EUR	Weizenstärke	11350911	1
Caelo	Weizenstärke	11350911	2
Anzag 05.03.13 ek: 9,65EUR	Weizenstärke	104A120621	2
Klenk	Weizenstärke	104A120621	1
Klenk	Weizenstärke	104a141114	1
Fresenius	Weizenstärke	13305103	1
Klenk	Weizenstärke	104A141114	6
Caelo	Weizenstärke	104A141114	2
Caelo	Weizenstärke	15124707	1
Caelo	Weizenstärke	1512477	1
Klenk	Weizenstärke	10A160512	1
Klenk	Weizenstärke	104A160512	8
Caelo	Weizenstärke	15421507	1
Klosterring	Weizenstärke	15421507	1
Caelo	Weizenstärke	15124710	1
Klenk	Weizenstärke	104A171122	1
Caelo	Weizenstärke	16162905	1
Kehr	Weizenstärke	104A160512	1
Euro OTC	Weizenstärke	104A171122	1
Caelo	Weizenstärke	18120004	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A110512	1
Caelo	Kartoffelstärke	11301012	2
Bombastus	Kartoffelstärke	12214303	2
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A130304	3
Caelo	Kartoffelstärke	15062912	2
Klenk	Kartoffelstärke	94a170123	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A170123	2
Caelo	Kartoffelstärke	17327201	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	16B03-B07-525234	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15K03-B01-525173	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-bo4-332593	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B02-335945	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	720026-000	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18A26-Bo5-346410	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18A26-B05-346410	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-804-332593	1
Phönix/Fagon	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18821-B08-347192	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18821-b08-347192	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18871B06	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11-350851	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11-350851	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	353473	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H01-B12-353473	2
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18J25-B15-357803	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	3
Caelo	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16/10-B03	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10B03	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18A22-B05-346147	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18A22-B05-347899	2

- 92 664 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 719 Chargen von 692 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stärke* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1080	0	107 169
Typ B	0	660	0	110 311
Typ C	0	243	2	92 660

Die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,4444 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 99,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8867 %)	99,1837 % (> 97,9592 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21973	22450	3,09	31,26
22246	24361	7,34	28,46
23510	22450	5,84	30,94
21447	21447	0,00	24,27
20790	23220	4,81	26,22
22585	24361	2,64	28,03
23219	23220	3,54	27,12
23220	23220	0,00	28,14
23448	24112	6,24	18,84
23449	24112	6,99	18,54
23750	23750	0,00	20,13
23768	23750	7,28	20,44
24112	24112	0,00	22,93
22496	22496	0,00	15,63
22497	22496	1,29	15,76
22719	22719	0,00	17,58
21827	22450	4,03	29,45
24361	24361	0,00	30,73
20996	20996	0,00	44,78
21965	22449	3,70	44,99
22449	22449	0,00	39,77
23923	22449	5,62	42,65
24290	24112	2,99	21,99
22450	22450	0,00	27,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Stearinsäure 50**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20869-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stearinsäure 50; Acidum stearicum; Acidum stearinicum; Stearinsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Stearinsäure 50* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Stearinsäure 50	`12241910`	`20869`	40	`AR-15-FG-007284-01`
Caelo	Stearinsäure 50	`14359310`	`21793`	60	`20150126`
Caelo	Stearinsäure 50	`14359310`	`21928`	60	`AR-16-FG-004044-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	22274	60	20150126
Caelo	Stearinsäure 50	170810	23294	40	20170426*
Caelo	Stearinsäure 50	170810	23667	40	20170426*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 949 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Stearinsäure 50*.

- 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	Stearinsäure 50	163469	23032	40
Caelo	Stearinsäure 50	180809	24036	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	11103706	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308514	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241911	2
Caelo	Stearinsäure 50	12241915	2
Phoenix	Stearinsäure 50	12241915	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241914	1
Phönix	Stearinsäure 50	1224915	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241930	3
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	4
Caesar & Loretz	Stearinsäure 50	14359310	1
Caelo	Stearinsäure 50	16096301	1
Caelo	Stearinsäure 50	1609611	1
Caelo	Stearinsäure 50	16096311	1
Caelo	Stearinsäure 50	1617081006	1
Caelo	Stearinsäure 50	17081003	1
Kehr	Stearinsäure 50	16346902	1
Caelo	Stearinsäure 50	17081006	3
Caelo	Stearinsäure 50	18080901	1

- 92 880 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 811 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stearinsäure 50* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	107 949
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	29	0	92 880

Die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
22274	21928	4,49	63,74
23294	23294	0,00	63,09
23667	23667	0,00	62,70
20869	20869	0,00	66,78
21793	21928	3,96	65,10
21928	21928	0,00	70,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sulfacetamid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20695-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfacetamid; Albucid®; Sulfacetamidum; Sulfanilacetamid

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Sulfacetamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfacetamid	11085910	20695	40	1402651
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633	60	20140117
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902	60	20150929*
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23251	40	20160126
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23456	40	20160126

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sulfacetamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006	23157	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035	24193	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1907026	24804	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 53 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Sulfacetamid	1112032-01	4
Caelo	Sulfacetamid	10145811	1
Gehe	Sulfacetamid	11085904	1
Caelo	Sulfacetamid	11085909	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-01	3
Phönix	Sulfacetamid	11085910	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-02	4
Caelo	Sulfacetamid	11085912	3
Caelo	Sulfacetamid	11095912	1
Caelo	Sulfacetamid	11085911	3
Caelo	Sulfacetamid	10145802	1
Caelo	Sulfacetamid	11085913	1
AHC 12.08.13 EK9,31	Sulfacetamid	11085912	1
Caelo	Sulfacetamid	11085914	2
Phönix Gotha	Sulfacetamid	11085911	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	4
Gehe	Sulfacetamid	1312012-01	2
Industrias GmbH / Ph	Sulfacetamid	64518	1
Gehe	Sulfacetamid	1312012-02	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-02	2
Phönix Gotha	Sulfacetamid	1312012-02	1
Gehe	Sulfacetamid	1505025-01	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-01	4
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-02	2
Caelo	Sulfacetamid	1509018-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-01	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-02	2
Caelo	Sulfacetamid	15445901	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035-01	1

- 92 856 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfacetamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	52	1	92 856

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,1132 % (> 92,4528 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20695	20695	0,00	34,29
21633	21902	5,74	35,97
21902	21902	0,00	31,94
23251	21902	7,20	42,45
23456	21902	5,32	36,06

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sulfadiazin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20753-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfadiazin; Sulfadiazinum; Sulfapyrimidin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Sulfadiazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfadiazin	12164101	20753	40	1402053
Caelo	Sulfadiazin	13150011	21744	60	20130708
Caelo	Sulfadiazin	170566	23319	40	20170330*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23374	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23447	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	191850	24735	40	20190730*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	172222	23630	30
Caelo	Sulfadiazin	190683	24523	40

- 110 918 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*.
- 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	Sulfadiazin	11194204	1
Caelo	Sulfadiazin	13150004	1
Caelo	Sulfadiazin	17358901	1
Caelo	Sulfadiazin	17358905	2
Caelo	Sulfadiazin	17358910	3

- 92 901 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfadiazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	70	0	110 918
Typ C	0	8	0	92 901

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20753	20753	0,00	82,77
21744	23319	2,51	82,18
23319	23319	0,00	81,70
23374	23319	2,45	82,03
23447	23319	1,18	81,24
24735	24735	0,00	84,81

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sulfogaiacol-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20327-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfogaiacol-Hydrat; Kalii sulfuajacolicum; Sulfoguaiacolum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* 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 *Sulfogaiacol-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfogaiacol-Hyd…	13405805	21696	45	20140108
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hyd…	1156/04152115	21843	60	20150410
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hyd…	4543/01170317	23113	40	AR-17-FG-012520-01
Caelo	Sulfogaiacol-Hyd…	190303	24495	40	20190222*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 185 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 064 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sulfogaiacol-Hydrat*.

- 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	Sulfogaiacol-Hydrat	170919	23300	40
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	170919	23306	40
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	190921	24732	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 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	Sulfogaiacol-Hydrat	15343912	12

- 92 897 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 828 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfogaiacol-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	185	0	108 064
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	12	0	92 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,7568 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21696	23113	8,23	69,09
21843	23113	8,24	72,16
23113	23113	0,00	65,76
24495	24495	0,00	56,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tannin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20018-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tannin; Acidum tannicum; Gallusgerbsäure; Gerbsäure; Tanninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tannin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tannin	12336016	21608	60	20121127
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653	60	1711482
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	23211	40	AR-17-FG-015963-01
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	23501	40	20160425
Caelo	Tannin	172092	23631	40	20170829*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Tannin*.

- 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	Tannin	16074504	23205	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 284 Spektren von 177 *Apo-Ident*-Kunden aus 104 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 99 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	10019007	1
Caelo	Tannin	11302307	5
Caelo	Tannin	10315107	2
Caelo	Tannin	12171101	4
Caelo	Tannin	10315110	2
Caelo	Tannin	9128608	1
Fagron	Tannin	11C09-N05	1
Caesar/Lorenz	Tannin	11302307	1
Fagron	Tannin	12E21-N04	4
Phönix	Tannin	10315110	1
Caelo	Tannin	12171103	2
Caelo	Tannin	12171106	7
Gehe	Tannin	12171106	1
Fagron	Tannin	13B28-N08	1
Fagron	Tannin	12A27-N01	1
Sanacorp	Tannin	12171102	1
Caelo	Tannin	12336001	11
Fagron	Tannin	12H14-N05	5
A.H.D.	Tannin	13E27-N08	1
Caelo	Tannin	12A27-N01	1
Hirsch	Tannin	1811209	1
Caelo	Tannin	21101305	1
Fagron	Tannin	12H14N05	1
Nachprüfung	Tannin	5210A-01052	1
Caelo	Tannin	4413I1052	1
Alliance Healthcare	Tannin	12336001	1
Caelo	Tannin	12336009	10
Caelo	Tannin	1236001	1
Phönix	Tannin	10313107Retest	1
Caelo	Tannin	12336007	2
Caelo	Tannin	12336005	2
Caelo	Tannin	2211Q-01052	1
Caelo	Tannin	12336013	5
Sanacorp	Tannin	12336011	1
Fagron	Tannin	13E27-N08	1
Caelo	Tannin	12336014	5
Gehe	Tannin	12H14-N05	1
Synopharm/Anzag	Tannin	3411I-01052	1
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	2
Caelo	Tannin	13031401	1
Fagron	Tannin	13H30-B03287645	1
Phoenix	Tannin	12336013	1
Sanacorp	Tannin		1
Gehe	Tannin	12336016	2
Caelo	Tannin	12336016	7
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	333508134613	2
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	3335/08134613	1
Sanacorp	Tannin	12336014	1
Fagron	Tannin	14A07-B01-293468	5
Caelo	Tannin	14031901	2
Fagron	Tannin	2212M-01052	1
Caelo	Tannin	14031903	5
Caelo	Tannin	14031905	3
Caelo	Tannin	12336011	1
Caelo	Tannin	14031912	3
Fagron	Tannin	160300146	2
Sanacorp	Tannin	14031912	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	14031915	2
Fagron	Tannin	160300126	1
Caelo	Tannin	28011502	1
Fagron	Tannin	14E07-B03-298480	2
phönix	Tannin	15/AKD65	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-0858	1
Caelo	Tannin	14031918	3
Caelo	Tannin	14031913	2
Caelo	Tannin	14031919	5
Fagron	Tannin	14J06-B04	1
Caelo	Tannin	14031920	1
Caelo	Tannin	15243801	9
Caelo	Tannin	15091504	4
Fagron	Tannin	14J06-B04-299398	1
Caelo	Tannin	15243802	3
Fagron	Tannin	14J06B04299398	1
Caelo	Tannin	1524308	1
Caelo	Tannin	15091506	1
Caleo/Phoenix	Tannin	14K17-B08-306993	1
Caelo	Tannin	15091503	2
Fagron	Tannin	14e07-b03-298480	1
Fagron	Tannin	160300029	1
Caelo	Tannin	1509509	1
Caelo	Tannin	15091509	16
Ebert u. Jacobi 16.0...	Tannin	15091509	1
Fagron	Tannin	1014A-01052	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-322984	2
Caelo	Tannin	15091512	1
Caelo	Tannin	15091511	2
Caelo	Tannin	15091515	9
ALH	Tannin	15091515	1
ALH	Tannin	14031919	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-326357	1
Caelo	Tannin	15F23-B01-326357	1
Caelo	Tannin	16074504	12
Fagron	Tannin	15F23-B01	1
Frago/Gehe	Tannin	15F23-B01	1
Euro OTC	Tannin	16074501	1
Fagron	Tannin	15F23B01326357	1
Gehe	Tannin	16074504	1
Caelo	Tannin	16074505	1
phönix	Tannin	14E07-B03-293744	1
Caelo	Tannin	16D08-B04-328410	1
Euro OTC	Tannin	16074509	1
Fagron	Tannin	160300178B	2
Caelo	Tannin	16074509	6
Fagron	Tannin	16D08-b04	1
Noweda	Tannin	16074509	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-334834	3
Caelo	Tannin	16074509/171027T	1
Caelo	Tannin	16D08-B04-334834	1
Caelo	Tannin	1217112263904	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	1
Caelo	Tannin	16074516	5
Caelo	Tannin	16074517	1
Caelo	Tannin	16074518	6
Caelo	Tannin		1
Sanacorp WE: 26.01.15 E...	Tannin	14031912	1
Caelo	Tannin	17343503	1
Caelo	Tannin	18017701	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tannin	16D08B04335787	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-335787	1
Caelo	Tannin	17343504	2
Caelo	Tannin	17343502	1
Fagron	Tannin	16D08-B04	1
Caelo	Tannin	17343509	2
Caelo	Tannin	17343505	1
Fagron	Tannin	16D08B04354470	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	17343509	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-337161	1
L10	Tannin	17343509	1
Caelo	Tannin	17343515	1

- 92 625 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 726 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tannin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	280	4	92 625

Die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,5915 % (> 97,5352 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21608	21653	15,18	49,16
21653	21653	0,00	49,17
23211	23211	0,00	50,66
23501	23211	3,47	50,44
23631	23631	0,00	48,18

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Taurin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20403-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Taurin; Taurinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Taurin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108	50	20130822
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21893	60	20150430
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21992	60	9167

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Taurin	1602011	22370	60	20160218*
Euro OTC	Taurin	1607035	22795	40	20160819*
Euro OTC	Taurin	1704001	23177	40	20170426*
Euro OTC	Taurin	1904003	24632	40	20190425*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 899 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Taurin*.

- 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	Taurin	1711006	23739	40
Euro OTC	Taurin	1810006	24310	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
hannes	Taurin	1202125	1
Gall Pharma / Phoenix	Taurin		1
el compra import	Taurin	1609025	1
Euro OTC	Taurin	1704001-01	1
elcompra	Taurin	xp17013244	1
Caelo	Taurin	1704001-01	2
Euro OTC	Taurin	XP16023196	1

- 92 901 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 823 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	350	0	107 899
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	8	0	92 901

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8865 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21992	21992	0,00	58,34
22370	22370	0,00	58,23
22795	22795	0,00	54,85
23177	23177	0,00	55,02
21108	21992	2,95	56,53
21893	21992	1,20	60,89
24632	24632	0,00	56,72

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Testosteron**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20961-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteron; Testosteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Testosteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Testosteron	`12F13-N02`	20729	40	20120628
Euro OTC	Testosteron	`1307001-01`	20961	40	1402309
Caelo	Testosteron	`13406004`	21370	50	20131219

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Testosteron	13406004	21371	50	20131219
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970	60	20150526
Caelo	Testosteron	15244906	21987	60	20150814
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232	60	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561	40	20160510*
Caelo	Testosteron	16311506	23244	40	20161123
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764	40	20171205
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI	54	20150526
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI	38	20150814
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI	35	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561SI	34	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 641 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 608 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 977 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994	60
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146	40
Caelo	Testosteron	171199	23347	40
Caelo	Testosteron	171199	23670	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201	40
Caelo	Testosteron	181478	24265	40
Euro OTC	Testosteron	1811027	24422	40
Caelo	Testosteron	191113	24520	40
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994SI	32
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707SI	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146SI	21
Caelo	Testosteron	16311506	23244SI	30
Caelo	Testosteron	171199	23347SI	28
Caelo	Testosteron	171199	23670SI	30
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764SI	30
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132SI	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201SI	40
Caelo	Testosteron	181478	24265SI	40
Euro OTC	Testosteron	1811027	24422SI	26
Caelo	Testosteron	191113	24520SI	40

- 110 011 Spektren aus insgesamt 2248 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 159 Spektren von 54 *Apo-Ident*-Kunden aus 62 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteron	12F13-N02	1
Caelo	Testosteron	APL00034466T	1
Caelo	Testosteron	12176301	1
Euro OTC	Testosteron	3x1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	4
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	1
Caelo	Testosteron	12176305	3
Euro OTC	Testosteron	1207005-02	1
Caelo	Testosteron	13134804	1
Fagron	Testosteron	11/07-N12	2
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	5
EUro/AHD	Testosteron	1106011-03	1
Caelo	Testosteron	13134806	4
Phönix Gotha	Testosteron	1106011-03	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-1	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteron	13406004	2
Spirig	Testosteron	13406003	1
Fagron	Testosteron	13G10-N03	2
Euroo/Phoenix	Testosteron	1307001-01	1
Fagron	Testosteron	13I26-N08	1
Caelo	Testosteron		1
Fagron	Testosteron	13g10n03	1
Fagron	Testosteron	13l09b03294149	1
Fagron	Testosteron	13l09b03298118	1
Euro OTC	Testosteron	11o6011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-01	2
Caelo	Testosteron	14201105	1
NWM CHina	Testosteron	TE150402	1
Fagron	Testosteron	13L09-B03-294148	1
Caelo	Testosteron	14355605	1
Euro OTC	Testosteron	140400201	1
Phönix Gotha	Testosteron	1408015-01	1
Fagron	Testosteron	15E18-B08	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-1	1
Caelo	Testosteron	15195802	1
Caelo	Testosteron	15195803	1
Fagron	Testosteron	GTJ151103	1
Caelo	Testosteron	15412201	3
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	3
Caelo	Testosteron	15412202	2
Euro OTC	Testosteron	1604049-01	3
Shandong Northwest Manu…	Testosteron	GTJ160510	1
Euro OTC	Testosteron	1607013-02	6
Caelo	Testosteron	1604049-01	1
Euro OTC	Testosteron	1607013-01	1
Audor Pharma	Testosteron	APZTST16001-M1T	1
Fagron	Testosteron	1712-B05	1
Euro OTC	Testosteron	1702017-01	38
Fagron	Testosteron	17A12-B05-331496	1
Caelo	Testosteron	AP5106061T	1
Audor Pharma	Testosteron	AP5106061T	5
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342033	2
Caelo	Testosteron	17119902	1
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342637	4
Euro OTC	Testosteron	APZTSTG18003T	1
Noweda	Testosteron	1702017-01	1
Euro OTC	Testosteron	1802015	1
Caelo	Testosteron	17119911	1
Audor Pharma	Testosteron	APZTSTG18003T	8
Euro OTC	Testosteron	180506-01	1
Euro OTC	Testosteron	1805006-01	1
Audor Pharma	Testosteron	APZTSTG18004T	2
Euro OTC	Testosteron	1805021-01	3
Euro OTC	Testosteron	1808033-01	1
Audor Pharma	Testosteron	apztstg18004t	2
Caelo	Testosteron	1805021-01	1
Euro OTC	Testosteron	1811027-01	4
Caelo	Testosteron	18147803	1
Euro OTC	Testosteron	18147813	2
Caesar & Loretz GmbH	Testosteron	18147803	1

- 92 750 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 768 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	641	0	107 608
Typ B	0	939	38	110 011
Typ C	0	157	2	92 750

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0640 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,1105 % (> 95,8035 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,7421 % (> 96,8553 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21970	22232	2,67	22,88
21987	22232	2,10	30,71
22232	22232	0,00	29,13
23244	22232	3,76	20,99
23764	22232	4,37	22,14
22561	22561	0,00	44,41
20729	22232	11,69	35,50
21370	22232	4,46	24,22
21371	22232	4,49	24,30
20961	20961	0,00	24,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Testosteronpropionat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20880-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteronpropionat; Testosteroni propionas; Testosteronum propionicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Testosteronpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Testosteronpropi…	12163607	20880	40	AR-15-FG-000623-01
Euro OTC	Testosteronpropi…	1109024-02	21644	60	1503607
Euro OTC	Testosteronpropi…	1511003	22230	60	20151111*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Testosteronpropi…	1512023	22288	45	20151230*
Caelo	Testosteronpropi…	15444709	23170	40	1707612
Euro OTC	Testosteronpropi…	1511003	22230SI	43	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi…	1512023	22288SI	45	20151230*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 333 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 107 916 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 339 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040	24413	40
Caelo	Testosteronpropionat	191986	24759	40
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	23170SI	30
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334SI	29
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734SI	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040	24413SI	40
Caelo	Testosteronpropionat	191986	24759SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 649 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 368 Spektren von 192 *Apo-Ident*-Kunden aus 152 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 148 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	11K18-N04	3
Fagron	Testosteronpropionat	11C21-N09	1
Caelo	Testosteronpropionat	106212376	1
Fagron	Testosteronpropionat	12E29-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	6081201	1
Caelo	Testosteronpropionat	1108212376	1
Fagron	Testosteronpropionat	12A02-N05	2
Caelo	Testosteronpropionat	12060102	2
Caelo	Testosteronpropionat	12A02-N05	1
Caelo	Testosteronpropionat	612212376	1
Fagron	Testosteronpropionat		1
Fagron	Testosteronpropionat	20121012-3	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10-N08	4
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12E04N01TP	2
Fagron	Testosteronpropionat	12E04-N01	2
Phönix/Euro	Testosteronpropionat	110301002	1
Fagron	Testosteronpropionat	12/10-N08	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163605	2
Caelo	Testosteronpropionat	12J10-N08	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	970116/1	1
Caelo	Testosteronpropionat	903312376	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235809	1
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Fagron	Testosteronpropionat	24411M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08-N02	14
Fagron	Testosteronpropionat	11/12-N03	1
AHD	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	1
Caelo	Testosteronpropionat	2013U-02376	1
Noweda	Testosteronpropionat	12163610	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12J10-N08TP	2
Phönix	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163610	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163612	6
Fagron	Testosteronpropionat	13C08N02	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-01	1
Fagron	Testosteronpropionat	3613M-02376	1
Caelo	Testosteronpropionat	1263607	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10N-08	1
Fagron	Testosteronpropionat	32012M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	13F05-N04	15
Fagron	Testosteronpropionat	10L03-N16	3
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Testosteronpropionat	12J10-N08	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163616	4
Andor	Testosteronpropionat	1109024-03TP	1
Caelo	Testosteronpropionat	614E2376	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163615	1
Fagron	Testosteronpropionat	12163616	2
Fagron	Testosteronpropionat	13I03-N02	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03TP	4
Apomix / AHD	Testosteronpropionat	40/14	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	5
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-03	1
Fagron	Testosteronpropionat	13/03-N02	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163613	1
Phoenix	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03	2
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	2
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287647	9
Fagron	Testosteronpropionat	36513M1	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-291977	1
apomix	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163619	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163617	4
Caelo	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163613	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163617	1
phoenix	Testosteronpropionat	12163615	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163621	1
Caelo	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	1
Phönix	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25B05287648	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296960	1
Fagron	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	4
Euro OTC	Testosteronpropionat	1409037-01	2
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12	2
Caelo	Testosteronpropionat	15003002	8
Caelo	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003004	3
Caelo	Testosteronpropionat	103004	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003008	2
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	606213811	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	8
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296958	2
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02	2
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02304722	1
Caelo	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643TP	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-02	1
Caelo	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Anzag	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Caelo	Testosteronpropionat	15169504	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	3478/09153915	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643T	1
Fagron	Testosteronpropionat	15D03-B02-310694	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1504023-01	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444703	11
Symbiotica Speciality	Testosteronpropionat	15444702	2
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	6
Fagron	Testosteronpropionat	1501-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02-304721	1
Caelo	Testosteronpropionat	36814M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B-03-315218	1
Fagron	Testosteronpropionat	36814M1	2
Phönix WE:25.04.16 EK:1…	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Fagron	Testosteronpropionat	11G15-N07	1
Phönix	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Galderma	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444702	5
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003-01	6
Caelo	Testosteronpropionat	36814m1	1
Fagron	Testosteronpropionat	15k03-b03	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	2
Phönix	Testosteronpropionat	15444702	1
Ebert 17.08.16	Testosteronpropionat	15444703	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	3
Fagron	Testosteronpropionat	16C24B04320784	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-312867	1
allianz	Testosteronpropionat	15444704	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09-318371	2
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-318371	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	9
Caelo	Testosteronpropionat	15444705	3
AHL	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	2
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24B01322938	1
	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	2
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B01-318371	1
Caelo	Testosteronpropionat	151100301	1
Fagron	Testosteronpropionat	1511003-01	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-322593	7
Caelo	Testosteronpropionat	15444707	4
Caelo	Testosteronpropionat	15444711	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023-01	2
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	4
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326482	4
Caelo	Testosteronpropionat	15444706	3
Gehe	Testosteronpropionat	15444706	1
Fagro/Noweda	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444712	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-325476	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444710	5
Fagron	Testosteronpropionat	16H22B05326483	1
Noweda	Testosteronpropionat	1511003	1
Caelo	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444719	1
Gehe/Fragon	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Fargon/Kehr	Testosteronpropionat	17B09-B04-335269	1
Fagron	Testosteronpropionat	17B09-B03-332376	2
Fagron	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Phoenix/Cealo	Testosteronpropionat	36814M1	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444714	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444717	1
Caelo	Testosteronpropionat	1710027-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	15444718	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027-01	2
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B03-343010	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444723	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP1503-MTP	1
Caelo	Testosteronpropionat	17J16-B03-341320	1
Fagron	Testosteronpropionat	17H25-B02-341321	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B04-346529	1
Fagron	Testosteronpropionat	17E22-B09-338592	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444721	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325707	5
Caelo	Testosteronpropionat	15444718	1
Caelo	Testosteronpropionat	18b06-B04	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-351510	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325712	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-348557	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16B04346529	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-352492	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04	1
AHD	Testosteronpropionat	17325712	1
Caelo	Testosteronpropionat	18B14-B02-353456	1
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-355296	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	1803006	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	17325717	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325717	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-352493	1
Fagron	Testosteronpropionat	18b14-b02-353456	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325719	1
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-356703	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325709	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040-01	1

- 92 541 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 679 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteronpropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	333	0	107 916
Typ B	0	339	0	110 649
Typ C	0	362	6	92 541

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1982 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2301 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,3696 % (> 97,5543 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21644	21644	0,00	9,66
23170	23170	0,00	6,24
20880	20880	0,00	6,82
22288	22288	0,00	8,82
22230	22230	0,00	9,12

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tetracain Base**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20947-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracain Base; Tetracain; Tetracainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tetracain Base* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracain Base	`12L19-N10`	`20947`	40	`20130108`
Euro OTC	Tetracain Base	`1405025-01`	`21603`	60	`AR-14-FG-012475-01`
Fagron	Tetracain Base	`14A16-B04-292915`	`21650`	60	`20140205`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	21659	60	20140205
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	22299	45	20160128*
Caelo	Tetracain Base	171117	23321	40	20170512*
Caelo	Tetracain Base	181249	24255	40	20180605*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 345 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 107 904 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650†	60
Euro OTC	Tetracain Base	1606009	22717	40
Euro OTC	Tetracain Base	1609010	22858	40
Euro OTC	Tetracain Base	1701035	23149	40
Euro OTC	Tetracain Base	1708024	23736	40
Euro OTC	Tetracain Base	1803002	24066	40
Euro OTC	Tetracain Base	1805019	24135	40
Euro OTC	Tetracain Base	1811021	24427	40
Euro OTC	Tetracain Base	1903004	24451	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 608 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 170 Spektren von 81 *Apo-Ident*-Kunden aus 79 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Tetracain Base	11g12-n13	1
Fagron	Tetracain Base	12F29-N05	7
Phönix	Tetracain Base	3465093	1
Fagron	Tetracain Base	11L09-N03	3
Fagron	Tetracain Base	5111202	1
Fagron	Tetracain Base	12f29-n05	1
Fagron	Tetracain Base	11G12-N13	3
Fagron	Tetracain Base	12H23-N07	1
Fagron	Tetracain Base	11D07-N20	1
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	5
Fagron	Tetracain Base	12F26-N05	1
Caelo	Tetracain Base	T-290413-1	1
Fagron	Tetracain Base	11l01-N09	1
Phönix	Tetracain Base	1303018-01	1
Fagron	Tetracain Base	13D30-N11	2
Fagron	Tetracain Base	3465093	1
Euro OTC	Tetracain Base	1312034-01	8
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290209	1
GEHE 02.05.2014	Tetracain Base	14A16-B04-290208	2
Fagron	Tetracain Base	2913Q-07165	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290208	3
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Fagron	Tetracain Base	TC0090913	2
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Phoenix 07.10.14	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Phönix	Tetracain Base	1312034-01	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297306	2
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-2490207	1
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	1
Phoenix Goettin	Tetracain Base	14G30-B08-297306	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297307	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08	2
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04	1
GEHE 04.05	Tetracain Base	1405025-01	1
Fagron	Tetracain Base	14g30-b08-297306	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297305	1
Euro OTC	Tetracain Base	12081501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02-303179	2
Fagron	Tetracain Base	14g30-b08-297305	1
Euro OTC	Tetracain Base	151022-01	1
Faron	Tetracain Base	15D01-B03-306258	2
Fagron	Tetracain Base	15D01-B03-306258	1
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-290207	1
Fagron	Tetracain Base		1
Euro OTC	Tetracain Base	1512022-01	2
Fagron	Tetracain Base	14a16-b04-290208	1
Fagron	Tetracain Base	15/16-B06-312783	2
Caelo	Tetracain Base	16A13-B07-318736	5
Euro OTC	Tetracain Base	1606009-01	7
Euro OTC	Tetracain Base	10887133	1
Euro OTC	Tetracain Base	160600-01	1
Fagron	Tetracain Base	1516-B06-316259	1
Fagron	Tetracain Base	1516-B06-316260	1
Caelo	Tetracain Base	1512022-01	1
Caelo	Tetracain Base	1516B06312783	1
Caelo	Tetracain Base	16a13-b07-318736	1
Fagron	Tetracain Base	16A13-B07-318736	4
Fagron	Tetracain Base	15G30-B04-312060	1
Caelo	Tetracain Base	1606009-01	1
Fagron	Tetracain Base	15/16-B06-316260	1
Euro OTC	Tetracain Base	1609010-01	13
Caelo	Tetracain Base	16E23-B04	1
Hepart	Tetracain Base	15G30-B04-310590	1
Fagron	Tetracain Base	16E23-B04-323269	1
Fagron	Tetracain Base	14K03B02303178	1
Fagron	Tetracain Base	16G29B02325570	2
Euro OTC	Tetracain Base	160901	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06-327371	1
Fagron	Tetracain Base	16G29-B02-325570	1
Euro OTC	Tetracain Base	1701035-01	4
Fagron	Tetracain Base	16A13-B07-322947	1
Ebert-Jacobi	Tetracain Base	16J12-B06-327371	1
GEHE	Tetracain Base	16G29-B02-325569	1
Euro OTC	Tetracain Base	3081701	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06-329087	1
Fagron	Tetracain Base	16G29-B02-325569	3
Euro OTC	Tetracain Base	TC0091115	1
Caelo	Tetracain Base	1701035-01	1
Noweda/Fargon	Tetracain Base	16/12-B06-329087	1
Euro OTC	Tetracain Base	1708024-01	5
Fagron	Tetracain Base	17E18-B02-337217	2
Fagron	Tetracain Base	17E18-B02-337216	1
Euro OTC	Tetracain Base	18041809	1
Fagron	Tetracain Base	17K13-B02-344448	3
Caelo	Tetracain Base	17111706	5
Euro OTC	Tetracain Base	1803002-01	1
Caelo	Tetracain Base	1805019-01	2
Fagron	Tetracain Base	17K13-B02-347172	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracain Base	18124906	1
Euro OTC	Tetracain Base	1811021-01	2
Caelo	Tetracain Base	17111705	1

- 92 739 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 750 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracain Base* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	345	0	107 904
Typ B	0	351	29	110 608
Typ C	0	168	2	92 739

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2609 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	92,3684 % (> 91,5789 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,8235 % (> 97,0588 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20947	21603	2,49	69,74
21603	21603	0,00	69,10
21650	22299	2,44	68,74
21659	21603	3,57	70,71
22299	22299	0,00	67,16
23321	23321	0,00	69,85
24255	24255	0,00	67,77

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tetracainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20037-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracainhydrochlorid; Amethocainhydrochlorid; Pantocain®; Tetracaini hydrochloridum; Tetracainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tetracainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracainhydroch…	12019822	20924	40	20120228
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1506040	21845	60	20150713*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1512019	22285	45	20151228*
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1612005	22912	40	20170112*
Fagron	Tetracainhydroch…	15K04-B03-322151	23162	40	20160112
Caelo	Tetracainhydroch…	15437108	23163	40	20160211
Fagron	Tetracainhydroch…	16G28-B03-327368	23500	40	20160826
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1807017	24141	40	20180730*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 345 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 904 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	22708	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1706018	23558	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1712012	23886	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006	23910	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001	24079	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1812006	24448	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1902015	24452	40
Caelo	Tetracainhydrochlorid	190119	24561	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1907007	24783	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 628 Spektren aus insgesamt 2252 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 803 Spektren von 299 *Apo-Ident*-Kunden aus 206 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 200 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019802	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118225	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	9070003	2
Finze	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118211	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11C22-N04	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118210	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	20160812-2	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2906009V-04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	11
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019812	3
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	11110010-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	8
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019810	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10A29-N12	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H-N05	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019816	11
Noweda	Tetracainhydrochlorid	120700-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	7
Noweda/ BASF Pharma (Ev…	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2906009V-03	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	11
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	8
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019815	1
Alliance Healthcare	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Jenne	Tetracainhydrochlorid	13D11-No7	1
EuRho Anzag	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3413U02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	21
Sino Phyto	Tetracainhydrochlorid	12019816	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3913I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4313E-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N050696/1050	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	6
Orgamol Pharma	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Noveda	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019820	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	27111305	1
Euro CT Phönix	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	212131/221630-0002	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13G02-N01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1313012-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	18
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155706	10
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13155710	4
Gutenberg-Apotheke	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	1
Phoenix am 30.04.2014	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Alliance Health 30.04.2...	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	2
Alliance Health 05.05.2...	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093547	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	3
EuroTOC / Noweda	Tetracainhydrochlorid	131000601	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid		1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155705	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	2
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	15/AKD1	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid		1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155711	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	16
euroct/gehe	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04290276	1
Gehe 07.07.2014	Tetracainhydrochlorid	13155706	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Alliance Health 22.08.2...	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tetracainhydrochlorid	80/02140614	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	1
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140502601	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	24102014A	1
VDl 26.09.14 12,00 euro	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293966	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	11
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13155711	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990834	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Synopharm/Anzag	Tetracainhydrochlorid	2712Q-02039	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14c18-b03-293966	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	22
Gehe	Tetracainhydrochlorid	13155711	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14090-26	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155720	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300202	1
Alliance Health	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155716	2
Phoenix Goettin	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25B04290277	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14c18d03300199	1
Euro OTG	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290278	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13k25-b04-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079501	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155724	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140902601	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155714	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1418-03-300199	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155727	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	5
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	141101901	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155703	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990837	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10330837	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	17081503	1
Calo/AHD	Tetracainhydrochlorid	13155727	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	4
BASF Pharma	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	10
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-Bo4-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	7
BASF Fine Chemicals Swi...	Tetracainhydrochlorid	13155714	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-Bo3-300200	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	27
Euro/Phönix	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
Euro OTG Pharma	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196102	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990841	2
Anzag	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Euro	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3113M-02039	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196103	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079507	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	4811A-02039	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196104	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	27
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	15437104	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1615I-02039	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15356902	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-313594	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437104	13
Caelo	Tetracainhydrochlorid	259/22	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15h24-b03-313594	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437102	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437106	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-02	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	15120019-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604002	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	10416THCL	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04B03318369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	2
Fargon Services NL	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	5
Phönix	Tetracainhydrochlorid	2015E-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	32
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13509155	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437109	9
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	151-2019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Phoenix 04.11.16 Phoeni…	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437108	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1537109	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-bo3-312151	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-02	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Sanacorp, 21.02.17, 13,…	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327369	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	11
Gehe	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-07	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G2-B03-327368	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	21
Noweda	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G8-B03-327368	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-04	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14710369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03322151	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	160703101	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607032-01	1
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-328163	1
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3071716	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437114	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-330363	1
Fagro/Gehe	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
Anzag	Tetracainhydrochlorid	14710369	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437119	6
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Euro OTG/ AHD	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G25-B03-332099	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1508040-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-334124	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1260917/15437119	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	170323181	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437122	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437121	3
Bomastus / Alliance Hea...	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	5016Y-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-015445	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-332099	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	170601801	1
Euro OT/Phönix	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	218I-02039	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1603026-01	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	15437121	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G05-B04-341204	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	8
Fargon/AllianceH.	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338539	2
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	161200501	2
Anzag	Tetracainhydrochlorid	17256705	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338540	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-02	1
Fiebig/Calo	Tetracainhydrochlorid	17256704	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341319	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17114181	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	21071807	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060602	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17256705	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17Go3-B07-341853	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	12
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	180300101	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1807017-01	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341853	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060609	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	18701701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	18060602	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-349368	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17114181	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001-1	1
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	1803034	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060612	3
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	KNC1825J18	1
Caesar & Loretz	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	1900461	6
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-351509	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	18060614	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	181200601	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060621	1

- 92 106 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 627 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	345	0	107 904
Typ B	0	360	0	110 628
Typ C	0	801	2	92 106

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2609 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,7509 % (> 99,3773 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20924	21845	3,82	69,95
21845	21845	0,00	71,33
22285	22285	0,00	70,25
23163	21845	4,77	72,05
23500	21845	7,04	69,60
24141	24141	0,00	64,18
22912	22912	0,00	70,21
23162	22912	2,95	70,96

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20044-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracyclinhydrochlorid; Tetracyclini hydrochloridum; Tetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracyclinhydro…	1302012-01	21079	40	1411585
Caelo	Tetracyclinhydro…	13201303	21427	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro…	13201303	21428	60	20130807

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracyclinhydro…	1506012	21835	60	20150707*
Caelo	Tetracyclinhydro…	161167	22468	60	20160504*
Caelo	Tetracyclinhydro…	15230712	22833	40	20150819

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid-*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 929 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	22545	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020	23691	30
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172858	23847	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	181986	24256	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	183083	24394	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031	24450	40

- 110 758 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 372 Spektren von 190 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 110 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1103003-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	5091202	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	111002901	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	9248704	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1204039	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	5
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12E10-N05	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138106	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	28021315	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	100518-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	12040390	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12J15-N05	1
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353603	6
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	3
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	11
Eurho/Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353609	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	100403401	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	120403902	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	7
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Phönix Gotha	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	15
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353612	1
Aliance am 10.03.2014	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	1
EUro/AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	103201301	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	3
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13J22-N04	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4012Q-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201302	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353613	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	8
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294455	2
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
Alliance Health 22.08.2...	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140203001	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	7
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21111404	1
Celo/Kehr	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13L10B02296956	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294454	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201309	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	9
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080605	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	13042015C	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-299498	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140410-62	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303911	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080606	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303912	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	3
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	141200701	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Anzag/euRho	Tetracyclinhydrochlorid		1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	26
EuRho/AHD	Tetracyclinhydrochlorid		1
Hoff/ Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	14120007-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2714U-02378	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-Bo5-303912	1
ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364612	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364614	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364616	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-313591	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-311707	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	3
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-314870	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	150601201	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230714	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	2
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230707	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	32
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230717	3
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160621TCH	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4315I-02378	1
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	2
Ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230720	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302601	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230715	2
Euro/Anzag	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116701	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1160117	1
Ichthyol/Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230711	1
Ichthyol-Gesellschaft	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21031702	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	1
euro/phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1017A-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364601	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	7
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116704	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116709	3
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	27101708	1
Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	166116709	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02Eur	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116714	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116715	5
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116720	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	411682	1
s. Protokol	Tetracyclinhydrochlorid		1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285801	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	180306T/1412007-03	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116721	3
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	25
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285803	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	17060201-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1611617	1
Euro OTG/ AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172855809	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285809	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285808	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198602	3
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	170602001	1
Gatt-Koller	Tetracyclinhydrochlorid	1700729	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	22(1706020-01)	1
Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	18198602	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198608	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308303	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308302	1

- 92 537 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 716 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar

ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	107 929
Typ B	0	230	0	110 758
Typ C	0	362	10	92 537

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,3118 % (> 96,5054 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22468	22468	0,00	26,56
21079	21079	0,00	26,37
21427	21835	5,44	29,55
22833	21079	7,44	26,15
21428	21835	2,39	29,29
21835	21835	0,00	29,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thalidomid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21552-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thalidomid; Thalidomidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Thalidomid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552	60	1503608
Caelo	Thalidomid	13395704	21739	60	20140207
Caelo	Thalidomid	15276711	22880	40	1704508
Fagron	Thalidomid	15A13-B01-312230	22882	40	1704509
Caelo	Thalidomid	182496	24399	40	20181022*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thalidomid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thalidomid	162703	22774	40
Caelo	Thalidomid	172100	23684	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Thalidomid	13K20-N01	1
Fagron	Thalidomid	14E27-B04-299297	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thalidomid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22882	22882	0,00	80,30
22880	22880	0,00	51,45
24399	24399	0,00	51,35
21552	21552	0,00	36,30
21739	24399	16,01	45,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Theophyllin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20723-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin; Theophyllinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Theophyllin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin	12166316	20723	40	1402055
Caelo	Theophyllin	12341101	21740	60	20121115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 149 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Theophyllin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin	15203018	23253	40
Caelo	Theophyllin	171962	23854	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12166305	2
Noweda	Theophyllin	12166305	1
Caelo	Theophyllin	12166312	3
Caesar&loretz,Phoenix	Theophyllin	12166315	1
Caelo	Theophyllin	12166315	1
Caelo	Theophyllin	12341101	2
Caelo	Theophyllin	12166311	1
Caelo	Theophyllin	12166306	1
Caelo	Theophyllin	12341104	1
Caelo	Theophyllin	15203010	1
Caelo	Theophyllin	17196203	1

- 92 894 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	108 149
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	14	1	92 894

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20723	20723	0,00	51,93
21740	20723	9,85	55,69

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20831-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat; Theophyllinum aethylendiaminum hydricum; Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy…	12145301	20831	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethy…	12363708	20992	40	20130116

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy…	13268609	21549	40	1412133
Caelo	Theophyllin-Ethy…	15380302	22589	40	20160211
Caelo	Theophyllin-Ethy…	17073707	23564	30	20170323

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 108 059 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	172999	23823	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	182738	24383	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.

- 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	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	15380302	1
ACM / Phoenix	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	KNC0896J14	1

- 92 907 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 827 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	108 059
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	2	0	92 907

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8870 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20992	21549	1,95	69,84
21549	21549	0,00	69,84
22589	21549	3,98	71,57
23564	21549	8,63	68,49
20831	21549	4,51	70,22

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thiaminchloridhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20566-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; Aneurinchlorid-hydrochlorid; Aneurinum hydrochloricum; Thiamini - hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Thiaminchloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thiaminchloridhy…	14069502	21478	60	20140321
Caelo	Thiaminchloridhy…	14069502	21511	60	8986

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Thiaminchloridhy…	1211008-02	21647	60	20121122
Caelo	Thiaminchloridhy…	160156	22477	60	20160316*
Euro OTC	Thiaminchloridhy…	1612004	22919	40	20170117*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid-*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thiaminchloridhydrochlorid-*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	170976	23368	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034	23439	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013	23911	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001	24146	40

- 110 828 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finze	Thiaminchloridhydrochlorid	9216114	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371309	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-01	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371313	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371319	3
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11061401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid		1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	4071402	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12091407	1
Sanacorp	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	13E22-No8	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	5122	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	10111401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	8121405	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	190115006	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	13296610	4
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15003201	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199009	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034-01	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	161200401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199099	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	16015609	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	16015607	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	171201301	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15269613	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013-01	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	17F23-B02-340810	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001-01	1

- 92 871 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 801 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiaminchloridhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Ta-

belle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	160	0	110 828
Typ C	0	38	0	92 871

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	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
22477	22477	0,00	43,14
21511	21511	0,00	45,98
21478	21511	7,80	41,46
21647	22477	5,03	45,26
22919	22919	0,00	42,74

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thymol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20003-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymol; Thymolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Thymol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thymol	14025805	21469	60	20140127
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639	60	20131219
Euro OTC	Thymol	1510004	21943	60	20151016*
Caelo	Thymol	16144101	23160	40	20160606
Fagron	Thymol	15H13-B05-328912	23499	40	20151118

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 989 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thymol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Thymol	1710037	23773	40
Caelo	Thymol	173407	23837	40
Caelo	Thymol	181424	24231	40
Euro OTC	Thymol	1808014	24299	40
Caelo	Thymol	190342	24552	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 103 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 51 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymol	11358608	1
Fagron	Thymol	12E30-N11	1
Euro OTC	Thymol	20151012-1	1
Euro OTC	Thymol	1202028-01	1
Caelo	Thymol	11358607	2
Fagron	Thymol	12H29-N02	2
Fagron	Thymol	12M29-N02	1
Caelo	Thymol	11358616	1
Phönix	Thymol	11358610	1
Fagron	Thymol	713575	1
Noweda	Thymol	12k01-no2	1
Fagron	Thymol	12K01-N02	2
Caelo	Thymol	19061303	1
Sanacorp	Thymol	1135816	1
Caelo	Thymol	11178718	1
Caelo	Thymol	13147502	2
Sanacorp	Thymol	9E14-N16	1
Caelo	Thymol	13288802	4
Fagron	Thymol	12B06-N11	1
PHOENIX 26.03.2014	Thymol	14025802	2
Frey+Lau GmbH/Phönix	Thymol	1312022-01	1
Caesar § Lorenz GmbH	Thymol	13288806	1
Caelo	Thymol	14025802	2
	Thymol	14025802	1
Euro OTC	Thymol	1312022-01	1
ACM / Herba	Thymol	KNC1166J14	1
Caelo	Thymol	14025809	2
Gehe Kassel	Thymol	1312022-01	1
Caelo	Thymol	14025805	1
Caelo	Thymol	14025807	1
Euro OTC	Thymol	1410007-01	4
Caelo	Thymol	14025816	1
Caelo	Thymol	2031503	1
Caelo	Thymol	14310601	1
Caelo	Thymol	14310605	1
Caelo	Thymol	14302401	1
Caelo	Thymol	15130106	2
Euro OTC	Thymol	1510004-01	2
Caelo	Thymol	15130101	1
Caelo	Thymol	14025815	1
Caelo	Thymol	15362901	5
Ebert & Jacobi 02.08...	Thymol	15362901	1
Euro OTC	Thymol	1510004-02	7
Caelo	Thymol	15362908	3
Euro OTC	Thymol	11358603	1
Caelo	Thymol	16144101	4
L12	Thymol	15172002	1
Phönix	Thymol	1510004-01	1
Euro/ Phönix	Thymol	1510004-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	16144101	1
Caelo	Thymol	16144105	6
Euro OTC	Thymol	1510004-03	1
Noweda	Thymol	16144105	1
Caelo	Thymol	161441108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L30	Thymol	1510004-03	1
Caelo	Thymol	21042	1
Caelo	Thymol	16144108	3
Caelo	Thymol	17324203	2
Euro OTC	Thymol	1710037-01	2
Euro OTC	Thymol	1808014-01	2
Caelo	Thymol	1730711	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	17340716	1
Euro OTC	Thymol	15100004-03	1

- 92 806 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 776 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	107 989
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	103	0	92 806

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 94,1748 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21469	21943	14,00	61,88
21639	21943	20,75	66,58
21943	21943	0,00	55,92
23160	21943	24,99	67,27
23499	21943	11,60	60,30

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tobramycinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20951-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tobramycinsulfat; Tobramycini sulfas; Tobramycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tobramycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tobramycinsulfat	`12G03-N03`	`20951`	40	`1404541`
Euro OTC	Tobramycinsulfat	`1301011-02`	`21624`	60	`1508071`
Euro OTC	Tobramycinsulfat	`1505015-01`	`21832`	60	`8963`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240	60	9202
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252	60	20151208*
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359	45	20150928
Audor	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	22393	40	1608462
Audor	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	23502	40	20160322
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-336397	23515	40	1801385
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1807045	24321	40	20180917*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 485 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 764 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1710029	23870	40
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832SI	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240SI	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252SI	60

- 110 768 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PHOENIX 31.01.2014	Tobramycinsulfat	1202006-01	1
Fagron	Tobramycinsulfat	13H09-N09	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	1
Fagron	Tobramycinsulfat	15/17-B04-315697	1
Euro OCT/Noweda	Tobramycinsulfat	1510035-01	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-317988	2
Euro OTC	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03	4
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-319433	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-330974	2
Fagron	Tobramycinsulfat	17E05-B03-338122	2

- 92 892 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tobramycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	485	0	107 764
Typ B	0	179	41	110 768
Typ C	0	15	2	92 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,7629 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	81,3636 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23502	22240	13,49	23,69
20951	20951	0,00	13,11
22252	22252	0,00	18,34
21832	21832	0,00	16,17
22359	21832	8,72	18,91
23515	23515	0,00	16,69
21624	21624	0,00	14,14
24321	24321	0,00	30,82
22240	22240	0,00	36,04
22393	22393	0,00	17,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tosylchloramid-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20133-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tosylchloramid-Natrium; Chloramin-T; Chloraminum; Natriumsulfamidochlorid; Tosylchloramidum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tosylchloramid-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tosylchloramid-N…	13103201	20864	40	20130424
Caelo	Tosylchloramid-N…	13361602	21115	40	1407634
Caelo	Tosylchloramid-N…	16236603	23562	40	20160819

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Tosylchloramid-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	21480	60
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	162366	22773	40
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	172265	24238	40

- 110 848 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Anzag	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Sanacorp	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12277005	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116708	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323605	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323606	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323609	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	71051187	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	72215377	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103207	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103206	8
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103210	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	1310206	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B03-291967	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361607	6
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183509	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15039603	4
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15183905	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370501	4
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14L12-B01-301915	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370505	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603	5
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	6
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603/1180117	1
L10	Tosylchloramid-Natrium	16236607	2
Taoasis	Tosylchloramid-Natrium	1623607	1
Caeolo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17061503	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17061511	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236611	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17226503	2
EuRho	Tosylchloramid-Natrium	133610607	1
Lysoform	Tosylchloramid-Natrium	K-09-2019	1

- 92 834 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 797 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tosylchloramid-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	133	7	110 848
Typ C	0	67	8	92 834

Die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	95,0000 % (> 92,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	89,3333 % (> 85,3333 %)

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
23562	21115	8,46	26,46
20864	21115	10,28	23,83
21115	21115	0,00	26,55

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tranexamsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20397-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tranexamsäure; Acidum tranexamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tranexamsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654	60	AR-17-FG-016394-01
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727	60	AR-15-FG-008937-02
Audor	Tranexamsäure	APX1508016MT	23504	40	20170224
Audor	Tranexamsäure	APX1803027MT	24708	40	20180430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	`16E31-B07-331591`	`23503`	50
Fagron	Tranexamsäure	`16E31-B07-331591`	`23505`	40

- 110 898 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	12D11-N02	1
Fagron	Tranexamsäure	13G24-N21	1
Fagron	Tranexamsäure	13Do8-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13K08-B04-287966	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Caelo	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	16J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	16B03-B02-319617	2
Audor Pharma	Tranexamsäure	1508016MT	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N240002/40	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1611013M	2
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1611013MT	2
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1712011MT	6
Fagron	Tranexamsäure	18A17-B05-345038	1
Fagron	Tranexamsäure	5041804	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX17112011MT	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01-351693	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1712011M	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01-351691	2

- 92 878 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tranexamsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	90	0	110 898
Typ C	0	28	3	92 878

Die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	90,3226 % (> 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
24708	21727	7,66	71,29
21727	21727	0,00	69,47
23504	21727	3,00	70,53
21654	21654	0,00	71,93

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tretinoin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20474-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tretinoin; Tretinoinum; Vitamin-A-Säure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tretinoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747	60	1507085
Caelo	Tretinoin	15028403	21757	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878	60	20150717

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940	60	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574	40	20160603*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936	40	20150619
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI	60	1507085
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI	60	20150717
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI	60	20151102*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936SI	40	20150619

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 649 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 740 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tretinoin	162915	22779	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251	40
Caelo	Tretinoin	181674	24258	40

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	1901001	24456	40
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574SI	40
Caelo	Tretinoin	162915	22779SI	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911SI	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680SI	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061SI	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251SI	20
Caelo	Tretinoin	181674	24258SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1901001	24456SI	40

- 110 248 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 590 Spektren von 278 *Apo-Ident*-Kunden aus 200 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 196 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	12023302	9
Noweda	Tretinoin	12023302	2
Caelo	Tretinoin	12102902	1
Caelo	Tretinoin	12102904	2
Caelo	Tretinoin	11284703	1
Caelo	Tretinoin	11225506	1
Caelo	Tretinoin	11225504	1
Euro OTC	Tretinoin	1109014-02	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	11225515	1
Caelo	Tretinoin	711212563	1
Phönix	Tretinoin	1109014-02	1
Caelo	Tretinoin	11225511	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Tretinoin	12023302	1
Caelo	Tretinoin	1109014-02	1
Caelo	Tretinoin	5012I-02563	1
Caelo	Tretinoin	12I06-N01	1
Fagron	Tretinoin	12l06-N01	1
Caelo	Tretinoin	12320201	2
Caelo	Tretinoin	12D05-N08	1
Fagron	Tretinoin	11K29-N01	1
Sanacorp	Tretinoin	12320302	1
Caelo	Tretinoin	12023309	1
Caelo	Tretinoin	3041302	1
Caelo	Tretinoin	12320205	5
Caelo	Tretinoin	12320301	1
Caelo	Tretinoin	12320204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	12102903	2
Caelo	Tretinoin	12320203	2
Caelo	Tretinoin	12320207	1
Caelo	Tretinoin	12320209	6
Caelo	Tretinoin	12367103	2
Euro OTC	Tretinoin	1008021-02	1
Fagron	Tretinoin	12I06-N01	2
Caelo	Tretinoin	12320303	1
Caelo	Tretinoin	12367101	2
Phoenix	Tretinoin	12367103	1
Caelo	Tretinoin	12023303	1
Euro OTC	Tretinoin	10429AX21	1
Euro OTC	Tretinoin	13041028-01	1
Fagron	Tretinoin	20120601	1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-01	7
Caelo	Tretinoin	12367104	1
Noweda	Tretinoin	13D30-N14	1
Caelo	Tretinoin	20120601	1
Sanacorp	Tretinoin	12/06-N01	1
Fagron	Tretinoin	13D30-N14	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	12320211	1
Fagron	Tretinoin	13D30-N14-3365319091	1
Caelo	Tretinoin	13278101	1
Caelo	Tretinoin	13195002	14
BASF/Phönix	Tretinoin	1304028-02	2
Caelo	Tretinoin	13278104	2
Caelo	Tretinoin	13278102	4
Caelo	Tretinoin	1304028-02	2
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287360	4
Caelo	Tretinoin	13195003	1
Caelo	Tretinoin	13278105	2
Euro OTC	Tretinoin	130402802	1
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287361	2
Caelo	Tretinoin	131950002	1
cealo	Tretinoin	13195002	1
Fagron	Tretinoin	13C11-N06	2
Caelo	Tretinoin	13195008	1
Caelo	Tretinoin	13308003	1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-02	4
Caelo	Tretinoin	13308004	4
EuRho/Sanacorp	Tretinoin	130402802	1
Caelo	Tretinoin	14093502	4
Fagron	Tretinoin	13D30N14	1
Caelo	Tretinoin	13B05-B02-287360	1
Sanacorp	Tretinoin	13308004	1
Euro OTC	Tretinoin	30042014A	1
Caelo	Tretinoin	14040504	5
Euro OTC	Tretinoin	130102802	1
Fagron	Tretinoin	14093505	1
Caelo	Tretinoin	14093503	1
Euro OTC	Tretinoin	140200701	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-01	5
Phönix	Tretinoin	14D09-B04	2
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	8
Phönix	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Fagron	Tretinoin	14040504	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293594	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	140200703	1
Fargron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Bombastus	Tretinoin	1402007-03	1
Caelo	Tretinoin	14040507	1
Caelo	Tretinoin	14252801	1
BASF	Tretinoin	1402007-03	1
Caelo	Tretinoin	14252702	3
Euro OTC	Tretinoin	1402007-03	3
Phönix	Tretinoin	1402007-02	1
Caelo	Tretinoin	1452802	1
Fargron	Tretinoin	1402007-01	1
Caelo	Tretinoin	14252710	2
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-295551	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-01	9
Caelo	Tretinoin	14252706	2
Euro OTC	Tretinoin	14020007-01	1
Fagron	Tretinoin	1440104	1
Euro	Tretinoin	14111016-01	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01	1
Caelo	Tretinoin	1411016-01	1
Caelo	Tretinoin	15078302	2
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303152	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-02	1
Fagron	Tretinoin	1410001594	1
Euro OTC	Tretinoin	141101602	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303157	3
Caelo	Tretinoin	15239501	2
Caelo	Tretinoin	15078303	1
Fagron	Tretinoin	1411016-01	1
Caelo	Tretinoin	15239503	2
Euro OTC	Tretinoin	1411016-02	11
Anzag/Henry Lamotte	Tretinoin	15078303	1
Euro OTC	Tretinoin	141107602	1
Caelo	Tretinoin	15239502	5
Euro OTC	Tretinoin	14101602	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308856	2
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308722	6
Caelo	Tretinoin	14L24-B01-303157	2
Anzag	Tretinoin	15078305	1
Noweda	Tretinoin	15078307	1
Eurimpharm	Tretinoin	1411016-01	1
Caelo	Tretinoin	15078308	1
Nachprüfung	Tretinoin		1
Caelo	Tretinoin	15078307	3
Euro OTC	Tretinoin	151000	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-01	11
Caelo	Tretinoin	15078305	2
Euro OTC	Tretinoin	140007-02	1
Caelo	Tretinoin	151000701	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-02	12
AHD	Tretinoin	16070002	1
Noweda	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
EuRho	Tretinoin	151007-01	1
Caelo	Tretinoin	16070002	2
Euro OTC	Tretinoin	12059AX20	1
Fagron	Tretinoin	1510007-02	1
Caelo	Tretinoin	1510007-02	1
Caelo	Tretinoin	15078301	1
Fagron	Tretinoin	14009-804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	16070001	1
Caelo	Tretinoin	15437301	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-01	20
Euro OTC	Tretinoin	151000702	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Caelo	Tretinoin	15F01-B06-308856	1
WE:Phönix 20.08.2016 E...	Tretinoin	1510007-02	1
Euro OTC	Tretinoin	12959AX20	2
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Euro OCT Pharma/Fiebig	Tretinoin	1604059-01	2
Caelo	Tretinoin	15H31-B01	1
Euro OTC	Tretinoin	160405901	1
Phoenix	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Fagron	Tretinoin	231115T	1
Caelo	Tretinoin	15437303	12
WE:Phönix 02.11..2016 ...	Tretinoin	1604059-01	1
Euro OTC	Tretinoin	165070002	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04	3
Celo	Tretinoin	15437303	1
Fagron	Tretinoin	1604059-01	1
Euro/Gehe	Tretinoin	1604059-01	1
Euro OTC	Tretinoin	160405902	2
Caelo	Tretinoin	16F14-B04	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-02	14
Gehe	Tretinoin	15437303	1
Caelo	Tretinoin	16070003	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-324636	1
Caelo	Tretinoin	16291503	6
Caelo	Tretinoin	16291502	5
Fagron	Tretinoin	16F14B04325560	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-325560	2
Caelo	Tretinoin	160405901	1
Caelo	Tretinoin	1612010-01	4
Euro OTC	Tretinoin	16004059-02	1
Caelo	Tretinoin	1517E-02563	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-324636	1
Euro OTC	Tretinoin	1612010-01	19
Caelo	Tretinoin	16217107	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-326181	2
Gatt-Koller	Tretinoin	606210909	1
Caelo	Tretinoin	17106102	7
Caelo	Tretinoin	17106101	5
Euro/Noweda	Tretinoin	1612010-01	1
Fagron	Tretinoin	16K03-B06-328388	4
Gehe	Tretinoin	1612010-01	1
Euro OTC	Tretinoin	161210-01	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-326181	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-325567	1
Caelo	Tretinoin	16217108	3
Fagron	Tretinoin	16K03-B06	3
L10	Tretinoin	1612010-01	2
Fagron	Tretinoin	170706TTRER-20151004	1
Caelo	Tretinoin	17106103	1
Euro/Sanacorp	Tretinoin	1604059-02	1
Celo/Kehr	Tretinoin	16217122	1
Caelo	Tretinoin	16K03-806328-388	1
Caelo	Tretinoin	171061025343	1
phönix	Tretinoin	1612010-01	1
Krieger	Tretinoin	1612010-02	2
Sanacorp	Tretinoin	16217122	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	1612010-02	12
Euro OTC	Tretinoin	162010-02	1
Fargon	Tretinoin	16K03-B06-328388	1
Caelo	Tretinoin	16217122	1
Euro OTC	Tretinoin	161201001	1
Caelo	Tretinoin	16217120	1
Gehe-Eurho 22.11.2017	Tretinoin	2171127Ma7	1
Caelo	Tretinoin	1604059-02	1
Caelo	Tretinoin	172773102	1
Caelo	Tretinoin	17305701	5
Caelo	Tretinoin	17305702	5
Phönix WE:04.01.18 E.K...	Tretinoin	17273102	1
Fagron	Tretinoin	17273102	1
Caelo	Tretinoin	12959AX20	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341936	3
Caelo	Tretinoin	17357001	5
Caelo	Tretinoin	17305707	4
Caelo	Tretinoin	17305704	2
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341941	1
Caelo	Tretinoin	1735707	1
Fagron	Tretinoin	18A10-B03-344364	1
Caelo	Tretinoin	173057075597	1
Sanacorp	Tretinoin	17357001	1
Caelo	Tretinoin	17357005	2
Caelo	Tretinoin	17305708	1
Euro OTC	Tretinoin	1804005-01	18
Caelo	Tretinoin	17357007	5
Fagron	Tretinoin	17357007	1
Caelo	Tretinoin	17305709	1
Caelo	Tretinoin	1804005-01	4
Caelo	Tretinoin	17305711	1
Kehr	Tretinoin	1604059-01	1
Caelo	Tretinoin	17357008	3
Caelo	Tretinoin	18167401	4
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-345784	2
Euro OTC	Tretinoin	180400501	1
Caelo	Tretinoin	17357009	2
Caelo	Tretinoin	17305710	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05	2
Caelo	Tretinoin	17357002	1
Caelo	Tretinoin	18167307	1
Apo Ident/ Noweda	Tretinoin	1804005-01	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-347435	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-347436	1
Caelo	Tretinoin	18167301	1
Euro OTC	Tretinoin	18167405	1
Sanacorp	Tretinoin	1804005-01	1
Fagron	Tretinoin	17K01B05349946	1
Euro OTC	Tretinoin	18062082	1
Gatt-Koller	Tretinoin	1702180	1
Caelo	Tretinoin	18167403	1
Caelo	Tretinoin	18167408	1
Caelo	Tretinoin	18167309	7
Euro OTC	Tretinoin	18167302	1
Gatt-Koller	Tretinoin	1804193	1
Caelo	Tretinoin	18167410	1
Euro OTC	Tretinoin	1901001-01	4
Caelo	Tretinoin	1901001-01	1
Euro OTC	Tretinoin	190100101	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19050001	2
Caelo	Tretinoin	18167302	1
AHD	Tretinoin	1901001-01	1
Euro OTC	Tretinoin	190100102	1

- 92 319 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 633 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tretinoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	107 649
Typ B	0	739	1	110 248
Typ C	0	517	73	92 319

Die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,8649 % (> 99,4595 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	87,6271 % (> 87,1186 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21747	21747	0,00	45,48
21940	21940	0,00	44,75
22936	21940	2,76	44,36
21878	21747	12,42	44,76
21757	21757	0,00	40,93
22574	22574	0,00	44,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Triamcinolon, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20564-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolon, mikronisiert; Triamcinolon; Triamcinolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Triamcinolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolon, mi…	`12A03-N09`	20730	40	`20120117`
Fagron	Triamcinolon, mi…	`12K07-N13`	20936	80	`AR-15-FG-003373-01`
Caelo	Triamcinolon, mi…	`15106905`	22273	45	`20150527`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triamcinolon, mi…	15106905	22605	40	20150527
Fagron	Triamcinolon, mi…	14B13-B30-316101	22840	40	20140311
Caelo	Triamcinolon, mi…	15106911	23508	40	20150527
Fagron	Triamcinolon, mi…	18A19-B05-351174	24182	40	1811263
Fagron	Triamcinolon, mi…	18E09-B04-353921	24446	40	1907730
Fagron	Triamcinolon, mi…	18A19-B05-351174	24182SI	32	1811263

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 397 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 107 852 Spektren aus insgesamt 1895 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Triamcinolon, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18E09-B04-353921	24446SI	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11G26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11D28-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13C26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12Do2-N14	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12F01-N19	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13D30-N15	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	13J07-N08	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295210	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12D02-N14	1
Noweda 24.08.2015	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-316102	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106960	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	15B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	NT1484M	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106912	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106902	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	15106916	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	16A13-B06	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293473	1
L12	Triamcinolon, mikronisiert	17359001	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	18092104	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18A19-B05	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	15106907	1

- 92 879 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 804 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolon, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	397	0	107 852
Typ B	0	164	36	110 788
Typ C	0	28	2	92 879

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,4887 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	82,0000 % (> 80,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	93,3333 % (> 83,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22273	20936	8,42	60,19
22605	20936	7,55	58,17
24182	24182	0,00	13,53
20936	20936	0,00	54,77
24446	24446	0,00	29,51
22840	20936	9,44	53,35
20730	20936	25,23	43,53
23508	20936	7,10	57,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Triamcinolonacetonid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20765-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolonacetonid; Triamcinoloni acetonidum; Triamcinolonum acetonatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Triamcinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolonacet…	`12E15-N03`	`20765`	60	`1412051`
Euro OTC	Triamcinolonacet…	`1303001-02`	`20910`	40	`20130815`
Caelo	Triamcinolonacet…	`13256607`	`21061`	100	`AR-15-FG-003755-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1211013-02	21072	30	20130417
Caelo	Triamcinolonacet…	13379921	21587	60	1503634
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1508008	21883	60	20150902*
Fagron	Triamcinolonacet…	15C19-B06-308572	21962	60	20150402
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1601021	22313	45	20160119*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1605010	22572	40	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1608005	22752	40	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1605010	22572SI	25	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1608005	22752SI	22	20160906*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 582 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 107 667 Spektren aus insgesamt 1892 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 998 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	20769	60
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	21043	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473	60
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015	24333	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	190619	24509	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015	24629	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	21883SI	30
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	21962SI	19
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473SI	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978SI	29
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015	24333SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	190619	24509SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015	24629SI	20

- 109 990 Spektren aus insgesamt 2245 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1910 Spektren von 506 *Apo-Ident*-Kunden aus 419 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 408 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110005-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	11N11-N10	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220341	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061205	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08-N01	7
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	C22H25CIN209	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1107212516	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	700124-0007	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	21
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-02	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267710	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	NS0571M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1110005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267721	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1206008-01	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	11B22-N05	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173701	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267707	4
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	B0544/111040	2
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-01	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173705	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	NSO571M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13121201	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1112023-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1209040-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267720	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	B0544/111404	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20130912-5	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173707	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173710	4
Noweda	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364429	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	1210-N09	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-02	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-01	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	12l10-N09	3
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301501	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301501	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1013I-02516	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	120600801	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0996M	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173704	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	20031302	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	3
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	9041305	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301508	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	120904002	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	3212U-02516(NP)	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301504	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	111005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301509	4
Hirsch	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	2
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1211013-01	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	93/AD1	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-20	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	1201506	1
Noweda/ NEWCHEM	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301509	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301515	11
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061303	1
Fagron	Triamcinolonacetonid		2
Gehe	Triamcinolonacetonid	12301510	2
fargon	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2513M02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301510	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS2236M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301507	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12G6008-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13c13-n20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	13
Apotheke Mildenau	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301518	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	9081305	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	121113-02	1
Alliance Healthcare	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	41
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124804	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124806	2
cesar&lorentz/Phönix	Triamcinolonacetonid	13124801	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15N03	3
Noveda	Triamcinolonacetonid	12301518	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13e15-n03	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124801	5
Gehe	Triamcinolonacetonid	13124805	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1210-n09	1
euro	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124803	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1811211	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	4613E2516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124805	7
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-01	14
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08N01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	5
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13124807	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124810	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1312407	1
Euro	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	PT49	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124807	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124809	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	411082-1-P	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	95/AKD34	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3041206	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124808	13
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
Newchem	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-02	14
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124811	4
Fargon/Anzag	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379903	1
noweda	Triamcinolonacetonid	13256604	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289025	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256604	6
Gehe	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1514Q2516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15042014A	1
VDL	Triamcinolonacetonid	13379903	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13379902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	60514O1	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT0487M	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1326N11	1
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1307043-02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379913	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256608	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289029	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT077oM	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-01	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	1326-N11	1
	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13126-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379904	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-02	12
Martinus-Apotheke	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379914	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT0770M	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1094M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379905	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256603	1
Apomix/Phönix	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289029	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379906	5
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
Fargron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-02	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379912	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-01	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	3
Phoenix	Triamcinolonacetonid	13126-N11	2
Newchem/ Noweda	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188302	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379901	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379911	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1430M	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188304	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14188304	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289032	4
Newchem/Kehr	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01-296287	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289030	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-02	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	10
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379919	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355103	11
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3022015A	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k14-B04-289032	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188303	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-01	12
AHD 03.03.2015	Triamcinolonacetonid	NT1430M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355101	9
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Newchem/AHD	Triamcinolonacetonid	1407044-02	1
AHD 06.03.15 9,47	Triamcinolonacetonid	14355102	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379922	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355104	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-02	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355102	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	13i26-N11	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201301	1
Berkel AHK	Triamcinolonacetonid	14355101	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	NU0930M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355708	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355104	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201302	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141213-02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297620	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-BO7-297620	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1355101	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-01	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355702	11
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297618	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1412013-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K24N-N01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355711	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355703	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355704	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150400701	2
Fargon/Alliance HC	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	7
euro/ Anzag	Triamcinolonacetonid	3315I02516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14120130	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-02	14
Eigen/Defektur	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233902	18
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233901	8
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Farmabios S.p.A./Caesar…	Triamcinolonacetonid	15233901	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15404007-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	Nw0635M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV0635M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-01	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233905	6
AHD/Hedinger	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NV0262M	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	Nu2526M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355709	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233904	12
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14233904	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	150800-08-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1508008-02	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-02	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23B072976618	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233904	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Oberlinden Apotheke	Triamcinolonacetonid	B0544/114010	1
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B021-296287	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	7
AHD	Triamcinolonacetonid	14355711	1
sanacorp	Triamcinolonacetonid	15233902	1
WE: 08.12.2015	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233902	1
NEWCHEM S.P.A.	Triamcinolonacetonid	NV0994M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-309194	2
Newchem S.P.A	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233906	14
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021-01	24
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314047	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313596	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	1531-07-313596	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233903	21
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	310320161	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1601021-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233908	2
Ichtyol/Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	3
apoident	Triamcinolonacetonid	1508008-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150800802	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	5
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233903	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-01	1
Sittig	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355712	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15g31-b07-314046	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31B07	2
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430103	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314046	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	2
Newchem S.p.A./Caesar &...	Triamcinolonacetonid	1543015	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430105	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	80616-5	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	5430105	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160102101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430102	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318957	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010-01	32
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160501001	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/-N09	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430106	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07	4
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15430108	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233906	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318664	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430108	8
phönix	Triamcinolonacetonid	15430107	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-319471	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-321318	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	160501001	3
phönix	Triamcinolonacetonid	15233906	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/31524T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161006T	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	1
phönix	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430107	13
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005-01	34
Caelo	Triamcinolonacetonid	16092504	17
Gehe/EuRo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322158	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31B07313597	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094501	8
Phönix	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15430103	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094507	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	160800501	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094506	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322135	4
Calo/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	16092504	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1608005-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094511	15
Newchem/Fiebig	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	160800501	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094505	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094504	4
AHD 22.12.16 EK 29,74	Triamcinolonacetonid	16D14B11322136	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094514	13
Allianz Healthcare	Triamcinolonacetonid	16080005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094512	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	2
GEHE	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Gehe/Fragon	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-01	44
Fagron	Triamcinolonacetonid	16014-B12-3231318	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325481	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170324T1612014-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	7
Phoenix WE 16.03.17 EK...	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325482	4
Gehe	Triamcinolonacetonid	16094501	1
apo ident	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	15240T	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057906	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325480	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-Bo7-318664	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-2	1
Euro/Noweda	Triamcinolonacetonid	161201401	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	16094514	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014	1
EuRho / Phoenix	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329446	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057902	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-014	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057901	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	1530102	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07318664	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057906	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057903	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NW2261M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329447	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057908	15
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329445	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14B11328167	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/3162705	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/315240T	2
Ebert/Euo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Kehr	Triamcinolonacetonid	1057902	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D04-B11-325479	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057905	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037-01	31
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Newchem Spa (site)	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-328167	11
Euro OTC	Triamcinolonacetonid		2
Caelo	Triamcinolonacetonid	170547902	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	3
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057908	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094513	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057905	2
Finteler Apotheke	Triamcinolonacetonid	17057910	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332101	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11322158	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14B11325479	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057910	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	3
GEHE	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332103	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013-01	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	170303701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120603	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057907	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161214-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1703037-01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16-B07-318664	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	4
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057907	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120605	3
GEHE	Triamcinolonacetonid	1706013-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-337464	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16079502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120604	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120606	12
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170601301	2
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057909	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171212T/1703037-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334196	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX0241M	1
EuRho/ Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120611	15
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01337464	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-01	28
almirall/gehe	Triamcinolonacetonid	17120607	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120619	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171613-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334197	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/316270T	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120608	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	17128606	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120606	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120618	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120607	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120610	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340173	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	1706601-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C-09-B01-334197	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120611	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343458	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171002-01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-336881	1
Euro / Noweda	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181016181	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-1	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	17c09-b01-340174	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	17120611	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120620	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17100002-01	1
Phönix W.E: 16.04.2018 ...	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Gehe/EuRo	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343672	5
Newchem S. p. A. / Noweda	Triamcinolonacetonid	17120608	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17120603	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302	14
EuroOCT/Gehe	Triamcinolonacetonid	1710002-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171302-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170303701	1
Eurho/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	17120605	1
Midas	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358303	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343459	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180102001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358304	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	17356306	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17358305	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX1540M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1720608	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358305	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020-01	22
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05348063	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345552	3
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345553	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345553	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/317171T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	18010202-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-348063	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100206	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	1801020-01	3
Jenne	Triamcinolonacetonid	1805001-01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15B05347275	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-349087	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001	1
phoenix-06.11.18	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302-T20181115Ma	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	ny0485m	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100204	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100205	2
Jenne	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	1
Eurho	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	NY0485M	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-02	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181001501	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180500102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100203	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100210	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	18c15-b05-349087	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-350263	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180500101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	42(18100213)	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100209	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015-01	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352343	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100213	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100207	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-351889	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17h03-b12-343672	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100220	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14B01355979	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1602005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100226	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100225	1

- 90 999 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 417 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolonacetonid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	582	0	107 667
Typ B	0	998	0	109 990
Typ C	0	1886	24	90 999

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,9691 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,3988 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,7435 % (> 98,5864 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20910	21061	1,97	8,33
21587	21587	0,00	13,24
22572	22572	0,00	9,06
21072	21061	1,88	8,38
20765	20765	0,00	8,22
22313	22313	0,00	10,05
21962	21061	2,33	10,75
21061	21061	0,00	9,05
21883	21883	0,00	9,96
22752	22752	0,00	7,53

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Triclosan**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20005-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triclosan; Triclosanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Triclosan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triclosan	13391808	21509	60	20131211
Caelo	Triclosan	14121209	21591	45	20140718
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	21615	60	20140710

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Triclosan	1507041	21856	60	20150804*
Euro OTC	Triclosan	1510045	22227	60	20150511*
Euro OTC	Triclosan	1602003	22373	45	20160204*
Euro OTC	Triclosan	1701032	22987	40	20170207*
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	23915	40	20180105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 839 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triclosan	160846	22453	60
Euro OTC	Triclosan	1607002	22674	40
Caelo	Triclosan	162808	22775	40
Caelo	Triclosan	171498	23315	40
Euro OTC	Triclosan	1705011	23425	40
Euro OTC	Triclosan	1708025	23699	40
Euro OTC	Triclosan	1801049	23964	40
Caelo	Triclosan	180814	24048	40
Caelo	Triclosan	182537	24387	40
Euro OTC	Triclosan	1901006	24466	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- 110 568 Spektren aus insgesamt 2251 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2641 Spektren von 532 *Apo-Ident*-Kunden aus 467 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 450 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	11076716	1
Caelo	Triclosan	11238003	2
Fagron	Triclosan	10J18-N01	2
Fargon	Triclosan	4394403	1
Fagron	Triclosan	11H09-N02	6
EuRho	Triclosan	1107030-01	2
Caelo	Triclosan	11238009	2
Fagron	Triclosan	4394083	1
Caelo	Triclosan	12c21-n05	1
Caelo	Triclosan	12003201	3
DAB 2008	Triclosan	12003201	2
Fagron	Triclosan	11238004	1
Fagron	Triclosan	C12H7Cl3O2	1
Euro OTC	Triclosan	4486611	2
Fagron	Triclosan	11L19-N11	6
Caelo	Triclosan	12003205	7
EuRho	Triclosan	1202018-01	1
Fagron	Triclosan	11J28-N02	4
Gehe	Triclosan	11J28-N02	1
Fagron	Triclosan	12C21-N05	22
Euro OTC	Triclosan	1107030-01	3
Euro OTC	Triclosan	1202018-01	1
Fagron	Triclosan	12G09-N09	5
Fagron	Triclosan	1209213402	1
Fargon	Triclosan	12C21-N05	1
Phoenix	Triclosan	12003202	1
Fagron	Triclosan	12c21-n05	3
Caelo	Triclosan	11076717	2
Anzag	Triclosan	12G09-N09	2
Caelo	Triclosan	12003210	5
Fagron	Triclosan	12G17-N04	29
Anzag	Triclosan	5846205	1
Fagron	Triclosan	434083	1
Caelo	Triclosan	12145901	5
Euro OTC	Triclosan	1202018-02	2
Caelo	Triclosan	12145902	5
Fagron	Triclosan	12G17-n04	1
Caelo	Triclosan	12G17-N04	2
Caelo	Triclosan	12003202	1
Anzag 4.12.12 ek:8,89	Triclosan	12G17-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	5012E-03402	1
Caelo	Triclosan	12145910	11
Caelo	Triclosan	12145906	6
Fagron	Triclosan	2901313402	1
Caelo	Triclosan	12145908	7
Fagron	Triclosan		5
Phönix	Triclosan	12145908	1
Fagron	Triclosan	11A05-N13	1
fargon	Triclosan	12G17-N04	1
Fagron	Triclosan	12G17N04	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-02	3
Anzag	Triclosan	12G17-N04	3
Fagron	Triclosan	12L06-N01	32
Caelo	Triclosan	12145909	10
Caelo	Triclosan	20021304	1
Fagron	Triclosan	5846205	2
Fagron	Triclosan	12g17-n04	2
Krieger	Triclosan	12g17-N04	1
Caelo	Triclosan	11238011	1
Caelo	Triclosan	12145907	9
Caelo	Triclosan	1125204	1
Gehe	Triclosan	12145910	1
Euro OTC	Triclosan	120203-02	1
Fagron	Triclosan	11D20-N10	1
Caelo	Triclosan	12L06-N01	7
Caelo	Triclosan	12L06-N01/0005900346	1
Bombastus	Triclosan	12L06-N01	2
Fagron	Triclosan	13a11n03	1
Fagron	Triclosan	13A11-N03	10
Caelo	Triclosan	12145917	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12G09-N09	1
Euro OTC	Triclosan	1211025-01	11
Gehe	Triclosan	12l06-n01	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-01	1
A.H.D.	Triclosan	12L06-N01	1
Caelo	Triclosan	12359104	6
BASF Grenzach/Noweda	Triclosan	5900346	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12L06-N01	1
Caelo	Triclosan	12359110	5
Caelo	Triclosan	13D02-N02	7
Gehe	Triclosan	13A11-N03	1
Fagron	Triclosan	13A11N03	1
Fagron	Triclosan	13D02-N02	64
Caelo	Triclosan	12l06-n01	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12145910	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12359104	1
Fagron	Triclosan	12l06-n01	1
BASF Chem trade GmbH/Ph...	Triclosan	5846205	1
Fagron	Triclosan	2513Q-03402	1
agron/ Noweda	Triclosan	13A11-N03	1
Caelo	Triclosan	12359105	7
Caelo	Triclosan	12359111	7
Caelo	Triclosan	12359108	13
Noweda	Triclosan	12359107	1
Sanacorp	Triclosan	12359105	2
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
Gehe	Triclosan	12359105	1
Bombastus	Triclosan	12359111	1
Fagron	Triclosan	12G09-no9	1
Gehe	Triclosan	12359104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Triclosan	1206034-02	2
Caelo	Triclosan	11238004	1
Euro OTC	Triclosan	1303011-01	5
Phönix	Triclosan	12L06-N01	1
Caelo	Triclosan	13A11-N03	2
Fargon	Triclosan	13D02-N02	2
Noweda	Triclosan	12G17-N04	2
Caelo	Triclosan	12359106	11
Fagron	Triclosan	13D02N02	1
Caelo	Triclosan	12359107	1
Fischar/Gehe	Triclosan	13D02-N02	1
AHC 02.09.13 EK9,04	Triclosan	13D02-N02	1
Fagron	Triclosan	13Do2-N02	1
Phönix	Triclosan	12359111	1
Caelo	Triclosan	12359112	8
Fagron	Triclosan	13092012C	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-No3	1
Fagron	Triclosan	13H08-N10	30
Caelo	Triclosan	AKD12	1
Europ Ots Pharma	Triclosan	13DO2-NO2	1
Caelo	Triclosan	12359109	3
Sanacorp	Triclosan	12359106	1
Eigenproduktion	Triclosan	13A11-N03	1
Phönix	Triclosan	12359109	1
Fagron	Triclosan	90000383	1
Euro OTC	Triclosan	5860088	1
Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
Caelo	Triclosan	13D02-No2	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13D02-N02	1
Noweda	Triclosan	13247903	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13D02-N02	1
Euro OTC	Triclosan	1307050-01	6
Sanacorp	Triclosan		1
Caesar/Lorenz	Triclosan	13247904	1
anzag 20.11.2013	Triclosan	12359114	1
Fagron	Triclosan	13DO2-NO2	1
Fagron	Triclosan	13d02-N02	1
Caelo	Triclosan	13247903	1
Euro OTC	Triclosan	CHB1303011-01	1
Fagron	Triclosan	13H08N10	2
Caelo	Triclosan	12359114	1
Caelo	Triclosan	13247905	10
Fagron	Triclosan	13H09-N01	57
Gehe	Triclosan	13D02-N02	1
Gehe	Triclosan	12359112	1
Fagron	Triclosan	1006226	1
sana corp	Triclosan	12359106	1
Caelo	Triclosan	13247904	11
Fagron	Triclosan	6012014E	1
Caelo	Triclosan	13247908	2
Sanacorp	Triclosan	13D02-N02	1
Caelo	Triclosan	13247805	1
Sanacorp	Triclosan	13247904	2
Caelo	Triclosan	13H09-N01	7
Caelo	Triclosan	13H08-N10	2
Gehe	Triclosan	12359114	1
Fagron	Triclosan	13H08-N-10	1
Caelo	Triclosan	1602130 6	1
Fagron	Triclosan	13D02-N-02	1
Caelo	Triclosan	1512120 2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagro/Gehe	Triclosan	13H08-N10	1
Fagron	Triclosan	9000383	2
EuRho/Phönix	Triclosan	1307050-01	2
Caeolo/Noweda	Triclosan	13247905	1
Fagron	Triclosan	14022014C	1
Caelo	Triclosan	13391801	2
Fagron	Triclosan	13h08-n10	1
Euro OTC	Triclosan	1401038-01	10
Fagron	Triclosan	10006226	2
Fagron	Triclosan	1214I03402	1
Gehe	Triclosan	13391804	2
Euro OTC	Triclosan	13H08-N10	1
Caelo	Triclosan	3041408	1
Caelo	Triclosan	13391802	4
Caelo	Triclosan	14052103	13
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13H09-N01	2
Fagron	Triclosan	13H09-N011296/2856	1
Caelo	Triclosan	13391804	9
Sanacorp	Triclosan	13391807	2
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289988	1
Caelo	Triclosan	13391807	3
GEHE 22.04.2014	Triclosan	13391804	1
Euro OTC	Triclosan	1245	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289984	4
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	10006226	1
Caelo	Triclosan	14052102	11
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289986	5
Fagron	Triclosan	13L18-B35	12
Gehe	Triclosan	13391811	1
Fagron	Triclosan	13L18B35289987	1
Caelo	Triclosan	13391808	9
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289	1
Fagron	Triclosan	13H08-N100450/1231	1
EuRho / 30	Triclosan	1401038-01	1
Phönix Gotha	Triclosan	13391807	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289983	10
Euro OTC	Triclosan	130301101	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
Fagron	Triclosan	160614	1
Phonix	Triclosan	13L18-B35	1
Fagron	Triclosan	10666066	2
Fagron	Triclosan	13H09-No1	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	12
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289986	2
Caelo	Triclosan	14052101	5
Caelo	Triclosan	bhfdd	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289987	6
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289984	1
Euro OTC	Triclosan	140103801	1
GEHE 17.06.2014	Triclosan	14052102	1
Fagron	Triclosan	2914E-03402	1
Raben-Apotheke Mildenau	Triclosan	13L18-B35-289984	2
Caelo	Triclosan	13L18B35289993	1
Fagron	Triclosan	700228-0005	1
Caelo	Triclosan	80814O1	1
Fagron	Triclosan	18082014B	1
Alliance Healthcare/Fis…	Triclosan	13H09-N01	1
Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	10
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289993	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Fragron	Triclosan	13D02-N02	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289995	6
Caelo	Triclosan	14121207	9
Caelo	Triclosan	14052105	1
Fagron	Triclosan	13H09N01	2
Fagron	Triclosan	13L18B35289984	1
Caelo	Triclosan	14121203	8
Caelo	Triclosan	14121209	6
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289992	2
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Caelo	Triclosan	1412109	1
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289994	6
Sanacorp	Triclosan	26/AKD1	1
noweda	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Fagron	Triclosan	13L-18-B35-289985	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289995	2
Caelo	Triclosan	14F23B02293859	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35289995	1
Phönix	Triclosan	13L8-B35	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289992	2
Fagron	Triclosan	106666066	1
Fagron	Triclosan	10112014C	1
sanacorp	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Caelo	Triclosan	14211207	1
Gehe	Triclosan	14052105	1
Alliance Health 26.11.2...	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Phoenix 19.11.14	Triclosan	14121207	1
Sana 06.11.14 EK 3,38	Triclosan	14121209	1
Sonnenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Caelo	Triclosan	14121204	8
Beiersdorf	Triclosan	14F23-B02-295764	1
ebe a	Triclosan	14121207	1
Sanacorp	Triclosan	14052103	1
Euro OTC	Triclosan	1408024-01	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295759	9
Nowed 18.12.2014	Triclosan	14121210	2
Apomix/Noweda	Triclosan	1406032-01	2
Caelo	Triclosan	23121409	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295764	2
Caelo	Triclosan	14121220	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295762	3
Caelo	Triclosan	14121210	8
Fagron	Triclosan	14F23-B02	5
Caelo	Triclosan	14121215	13
EuRho	Triclosan	1408024-01	1
Anzag	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-293852	2
Bombastus	Triclosan	13L18-35-289984	1
Caelo	Triclosan	13L18B35289986	1
Gehe	Triclosan	1408024-01	2
Phönix Gotha	Triclosan	1408024-01	2
Alliance Healthcare	Triclosan	13L-18-835	1
Caelo	Triclosan	14F23-B02	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295765	5
Fagron	Triclosan	13L18-35-289995	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02295756	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Triclosan	14121210	1
AHD 17.01.15	Triclosan	13L18-B35-289992	1
Fagron	Triclosan	14F-B02-293859	1
Euro OTC	Triclosan	14121204	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295761	11
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	14121215	2
Caesar & Loretz/AHD	Triclosan	14121209	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-01	10
Caelo	Triclosan	14121211	8
Fagron	Triclosan	200315B	1
EuRho/Phoenix	Triclosan	1401038-01	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295756	2
Fargon	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Euro OTC	Triclosan	140603201	1
Caelo	Triclosan	14121214	10
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295760	9
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295757	4
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295763	3
Caelo	Triclosan	11777748	3
Caelo	Triclosan	14211211	1
Sanacorp	Triclosan	14121211	1
Gehe	Triclosan	14121211	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295948	4
Fagron	Triclosan	14F23B02295763	1
Fagron	Triclosan	11777748	4
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295760	1
Allianc.Healthc../Apomix	Triclosan	14F23-B02-295760	1
Kremer/Phönix	Triclosan	15/157/T	1
Noweda	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Caelo	Triclosan	14205903	11
Caelo	Triclosan	14205902	9
Sanacorp	Triclosan	28/AKD4	1
Fagron	Triclosan	190615A	1
Caelo	Triclosan	14205901	5
Caelo	Triclosan	14205904	6
Caelo	Triclosan	150103201	1
Euro OTC	Triclosan	1505009-01	11
Euro OTC	Triclosan	700228	1
Euro OTC	Triclosan	150500901	1
Phoenix	Triclosan	14205903	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295758	10
Caelo	Triclosan	14205905	5
Sanacorp	Triclosan	14121215	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02295757	1
Sanacorp	Triclosan	1505009-01	1
Gehe	Triclosan	14205904	1
Caelo	Triclosan	1505009	1
BASF	Triclosan	1505009-01	1
Euro OTC	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Fagron	Triclosan	14F23B02300219	1
Caelo	Triclosan	15203603	13
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310037	13
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310040	5
Noweda	Triclosan	15203603	2
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310037	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-300219	7
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310041	1
Caelo	Triclosan	15203608	11
Fagron	Triclosan	15G07-B03	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1507041-01	6
Caelo	Triclosan	1520603	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	15203603	2
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295757	1
Fagron	Triclosan	15G07B03310037	1
Caelo	Triclosan	1507041-01	2
Caesar&loretz,Phönix	Triclosan	15203606	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310038	6
Caelo	Triclosan	15203606	8
Fagron	Triclosan	15G01-B03-310038	1
Caelo	Triclosan	15203604	10
Fagron	Triclosan	TCS0214037	2
Fragron	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310036	3
Caelo	Triclosan	15G07-B03-30039	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-02	4
Caelo	Triclosan	1501032-02	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310039	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295947	4
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295758	1
caesar&loretz,Phönix	Triclosan	15203607	1
Caelo	Triclosan	15203607	12
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Henry Lamotte/ Noweda	Triclosan	15203606	1
Gehe	Triclosan	1505009-01	1
Gehe-Fragon	Triclosan	14F23B02300219	2
Fagron	Triclosan	14F23-Bo2-295947	1
Gehe-Fragon	Triclosan	15G07B03310036	2
Caelo	Triclosan	15301501	1
Rondell Apotheke	Triclosan	11965460	1
Caelo	Triclosan	15301502	13
Fagron	Triclosan	15C10-B06-311161	11
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310032	4
Fagron	Triclosan	14F23-B02-2959947	1
Euro OTC	Triclosan	1510045-01	12
Euro OTC	Triclosan	15203607	3
Euroct/Gehe	Triclosan	1510045-01	2
Fagron	Triclosan	17G07-B03-310038	1
Caesar und Loretz	Triclosan	15301502	1
Faron	Triclosan	14F23-B02-300219	2
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310035	1
Fagron	Triclosan	15G07B03310040	1
Fagron	Triclosan	15203604	1
Caelo	Triclosan	5203607	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	15C10B06311161	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312983	7
Caelo	Triclosan	15301505	9
EuRho	Triclosan	151004501	1
Fagron	Triclosan	15c10-B06-311161	1
Caelo	Triclosan	15301503	8
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312982	12
Caelo	Triclosan	15C10-B06-311161	1
Noweda	Triclosan	15203604	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06	5
Fagron	Triclosan	15C10-B06-3161	1
Caeo/Noweda	Triclosan	15301505	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-312982	3
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310035	8
Euro OCT/Noweda	Triclosan	1501032-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	15c10-b06-312980	1
Fagron	Triclosan	15C-B06-312982	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06312980	1
Caelo	Triclosan	15301506	15
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310035/201	1
Euro UTC	Triclosan	1510045-01	1
Caelo	Triclosan	15301510	2
Kumar Organic/Noweda	Triclosan	15C10-B06	1
Fagro/Sanacorp	Triclosan	TCS0214037	1
Euro OTC	Triclosan	1602003-01	23
Fagron	Triclosan	15G07	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312981	24
WE:02.04.2016 Sanacorp ...	Triclosan	15C10-B06-312982	3
Fagron	Triclosan	15C10B06312982	1
Caelo	Triclosan		1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310031	5
Fagron	Triclosan	15C10B06312983	1
Caelo	Triclosan	150704101	1
Caelo	Triclosan	15301512	5
Fagron	Triclosan	14F23B02295758	1
Caelo	Triclosan	15301504	10
Phoenix	Triclosan	15C10-B06	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-310031	3
Gehe/Fragon	Triclosan	15C10B06312981	2
Cealo/AHD	Triclosan	14F23-B02-295947	1
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312982	1
triclosan	Triclosan	15C10-B06-310032	1
Caelo	Triclosan	1530105	1
Caelo	Triclosan	1503603	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312980	5
Caelo	Triclosan	15301511	7
Fagron	Triclosan	15g07-b03-310035	1
Caelo	Triclosan	16084601	6
Euro OTC	Triclosan	151004501	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Triclosan	15301505	1
Fagron	Triclosan	151010-B06-312984	1
Euro/Gehe	Triclosan	1602003-01	1
Fagron	Triclosan	15C10-806-312981	1
Caelo	Triclosan	160084601	1
Fagron	Triclosan	15301510	1
Noweda	Triclosan	1408024-01	1
Fagron	Triclosan	15G047-B03-0001	1
Caelo	Triclosan	15301513	1
Caelo	Triclosan	16084607	10
Caelo	Triclosan	15301514	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Caelo	Triclosan	16084602	8
Caelo	Triclosan	16084603	7
Caelo	Triclosan	16084610	8
Caelo	Triclosan	160846	1
Fagron	Triclosan	KO01-1/14/12/823	1
Sanacorp WE:05.09.16 ...	Triclosan	1602003-01	2
Caelo	Triclosan	16084609	2
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310036	1
Euro OTC	Triclosan	1607002-01	27
Fagron	Triclosan	15c10-b06-312981	1
Phönix	Triclosan		1
Euro OTC	Triclosan	1602003	1
L30/Alliance	Triclosan	1607002-01	1
Caesar & Loretz/AHC	Triclosan	16084603	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Triclosan	151004501	1
Caelo	Triclosan	16084606	4
Caelo	Triclosan	16084608	16
Euro OTC	Triclosan	160200301	1
Euro OTC	Triclosan	160531T	1
Euro OTC	Triclosan	160702-01	1
Caesar u Loretz	Triclosan	15301503	1
Caelo	Triclosan	16084614	15
Phoenix	Triclosan	16084614	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16084609	1
Euro OTC	Triclosan	160700201	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-310031	1
Caelo	Triclosan	1602003-01	2
Phönix	Triclosan	1516A-03402	1
Caelo	Triclosan	16084611	15
Fagron	Triclosan	16084614	1
Euro OTC	Triclosan	12276023	1
Euro OTC	Triclosan	16047002-01	1
Caelo	Triclosan	16084618	13
Fagron	Triclosan	16084603	1
Caelo	Triclosan	16084617	1
Gehe	Triclosan	16084614	1
Euro OTC	Triclosan	1609005-01	24
Fagron	Triclosan	15C10B06310031	2
Caesar&Loretz,AHC,12.12...	Triclosan	16084618	1
ALH	Triclosan	1607002-01	2
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312981	1
Caelo	Triclosan	162808	1
Caelo	Triclosan	16280801	22
Gehe	Triclosan	16280801	2
Caelo	Triclosan	160846018	1
Caelo	Triclosan	12680801	1
Caelo	Triclosan	16084620	1
Euro OTC	Triclosan	12276024	1
Caelo	Triclosan	1607002-01	2
Euro OTC	Triclosan	16084614	1
Euro OTC	Triclosan	170113T1609005-01	1
Caelo	Triclosan	16280810	1
Caelo	Triclosan	16280808	15
Alliance Healthcare	Triclosan	16084608	1
Euro/Anzag	Triclosan	1607002-01	1
Caelo	Triclosan	16280802	18
Phönix	Triclosan	16280801	1
Caelo	Triclosan	16280811	12
Caelo	Triclosan	517E-03402	1
Euro OTC	Triclosan	120603402	1
EuRhoNoweda	Triclosan	1602003-01	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16280808	1
Anzag	Triclosan	1607002-01	2
Euro OTC	Triclosan	1609005-02	21
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	16280811	1
Caelo	Triclosan	16280805	1
Phönix	Triclosan	16280811	2
Caelo	Triclosan	16280809	5
Caelo	Triclosan	16280820	9
Caelo	Triclosan	16280819	6
Caelo	Triclosan	16280816	12
Euro/Noweda	Triclosan	1607002-01	1
Euro OTC	Triclosan	15058946	2
Gehe	Triclosan	16280811	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1701032-02	12
Caelo	Triclosan	1609005-02	1
Caelo	Triclosan	16280803	4
Euro OTC	Triclosan	169005-02	1
Caelo	Triclosan	1701032-01	2
Caelo	Triclosan	16280824	2
Gehe	Triclosan	16280808	1
L12	Triclosan	16280819	1
Caelo	Triclosan	1628082	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-01	15
Phoenix	Triclosan	1701032-01	1
Euro OTC	Triclosan	170132-01	1
Euro/Phönix	Triclosan	170103201	1
Euro OTC	Triclosan	160900502	1
Euro OTC	Triclosan	170103202	1
Caelo	Triclosan	17081705	8
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	1609005-01	1
Caelo	Triclosan	17081704	1
Caelo	Triclosan	16280821	2
Caelo	Triclosan	16280818	6
Caelo	Triclosan	17081706	2
Caelo	Triclosan	17081707	21
Euro OTC	Triclosan	170526T/1701032-02	1
Caelo	Triclosan	170817075274	1
Caelo	Triclosan	17081710	14
Euro OTC	Triclosan	1701032	1
Caelo	Triclosan	2317I-03402	1
Fagron	Triclosan	17081702	1
Caelo	Triclosan	16280817	9
Gehe	Triclosan	1701032-01	1
Caelo	Triclosan	17081711	11
Caesar&Lorenz	Triclosan	17081707	1
Caleo/Phönix	Triclosan	17081711	1
GEHE	Triclosan	1701032-01	1
Caelo	Triclosan	12276827	1
Caelo	Triclosan	17081709	13
Apotheke an der Bornhei…	Triclosan	16280817	3
phoenix	Triclosan	17081707	2
Euro/Phönix	Triclosan	160900502	1
Caelo	Triclosan	162820817	1
Phoenix	Triclosan	1701032-02	1
Ichtyhol Gesellschaft//…	Triclosan	1701032-02	1
EurRho/Gehe	Triclosan		1
Phönix Berlin / Lamotte	Triclosan	17081711	1
Caelo	Triclosan	17081703	8
Caelo	Triclosan	1609005	1
Caelo	Triclosan	170817	1
GEHE	Triclosan	17081710	1
Caelo	Triclosan	17081714	7
Euroo/direkt	Triclosan	1705011-01	1
Caelo	Triclosan	17081716	12
Caelo	Triclosan	17081713	4
Caelo	Triclosan	17081712	11
Noweda	Triclosan	16280818	1
Caelo	Triclosan	17081702	1
phönix	Triclosan	17081712	1
Euro OTC	Triclosan	1705011-01	29
Euro OTC	Triclosan	170511-01	1
Caelo	Triclosan	17081721	13
Cealo	Triclosan	17081723	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	17149805	5
Anzag	Triclosan	1701032-02	1
Noweda	Triclosan	17081703	1
GEHE	Triclosan	1701032-02	1
Caelo	Triclosan	170501101	1
Noweda	Triclosan	17081711	1
Caelo	Triclosan	17081717	3
Caelo	Triclosan	17081725	12
Caelo	Triclosan	1705011-01	5
Caelo	Triclosan	16280874	1
Caelo	Triclosan	17081724	15
Sanacorp	Triclosan	17081725	1
Caelo	Triclosan	17081722	21
Gehe	Triclosan	1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	171121T/1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	170501101	2
Caelo	Triclosan	228711-514	1
Euro OTC	Triclosan	170103201	1
Caelo	Triclosan	6121711	1
Euro OTC	Triclosan	17081722	1
Caelo	Triclosan	17149806	6
Caelo	Triclosan	1149806	1
Cealo	Triclosan	71215/1Gie	1
Caelo	Triclosan	17149801	5
Euro OTC	Triclosan	1708025-01	22
Caelo	Triclosan	17081726	6
EuRho	Triclosan	1705011-01	1
Noweda	Triclosan	17149801	1
Caelo	Triclosan	17081716-T20180112Ma	1
Euro OTC	Triclosan	17081703	1
AHD	Triclosan	17081723	1
Caelo	Triclosan	17149807	10
Caelo	Triclosan	17081723	4
Fagron	Triclosan	1708025-01	1
Phönix	Triclosan	17081725	1
Caelo	Triclosan	17081720	14
Sanacorp	Triclosan	17149806	1
L12	Triclosan	1628081917181722	1
Euro OTC	Triclosan	170802501	2
Caelo	Triclosan	17149809	23
Caelo	Triclosan	170802501	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06	6
Euro OTC	Triclosan	170825-01	1
Noweda	Triclosan	1705011-01	1
Bombastus	Triclosan	17081726	1
Phoenix	Triclosan	17149809	1
Caelo	Triclosan	170817265507	1
Caelo	Triclosan	17149812	6
Caelo	Triclosan	17149817	6
Caelo	Triclosan	17149819	10
Caelo	Triclosan	170802-01	1
Euro OTC	Triclosan	17149806	1
Euro OTC	Triclosan	1550229	1
Fagron	Triclosan	17149817	2
AHL	Triclosan	1801049-01	2
Caelo	Triclosan	17149808	20
Euro OTC	Triclosan	1801049-01	6
Caelo	Triclosan	1714819	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Triclosan	17149812	1
Fagron	Triclosan	17148812	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	1708173	1
Caelo	Triclosan	17149813	12
Sanacorp	Triclosan	17149812	1
Caelo	Triclosan	17149824	5
Caelo	Triclosan	171498085598	1
Caelo	Triclosan	17149820	13
Sanacorp	Triclosan	17149808	1
Sanacorp WE: 30.04.18 E…	Triclosan	1708025-01	1
BASF	Triclosan	1708025-01	1
Euro OTC	Triclosan	17080-01	1
Fiebig	Triclosan	17149819	1
Caelo	Triclosan	17149825	9
Allianz	Triclosan	1801049-01	1
Caelo	Triclosan	1714930	1
Caelo	Triclosan	17K02-B06343544	2
Euro OTC	Triclosan	1801049-21	1
Phoenix	Triclosan	17K02-B06-343547	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	1
Euro OTC	Triclosan	180149-01	1
Caeolo	Triclosan	17149809	1
Caelo	Triclosan	17149812-20180619Ma4	1
Caelo	Triclosan	1748912	1
Caelo	Triclosan	17149827	8
Caelo	Triclosan	18081402	6
Caelo	Triclosan	16071801	1
Cealo/Gehe	Triclosan	17149807	1
Caelo	Triclosan	17149814	4
Euro OTC	Triclosan	15150229	2
Caelo	Triclosan	18081401	6
Caelo	Triclosan	18081403	8
Euro OTC	Triclosan	1801049	1
Fagron	Triclosan	17149814	3
Caelo	Triclosan	17149821	16
Noweda/EuRo	Triclosan	1801049-01	1
Fiebig	Triclosan	17149814	1
Fiebig	Triclosan	17149813	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343544	2
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343547	3
Caelo	Triclosan	17149815	7
Euro OTC	Triclosan	17149815	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	17149821	1
Caelo	Triclosan	17149822	7
Caelo	Triclosan	1714926	1
Caelo	Triclosan	10206240	1
Sanacorp	Triclosan	17149814	1
Fagron	Triclosan	17149815	1
Caelo	Triclosan	18081406	9
Delta Apotheke	Triclosan	17149822	1
Caelo	Triclosan	18081407	11
Klosterring	Triclosan	18081405	1
Caelo	Triclosan	17149813-T20181115Ma	1
Caelo	Triclosan	18081408	14
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343543	1
Caelo	Triclosan	18081405	15
Caelo	Triclosan	1719814	1
Caelo	Triclosan	18081410	5
Caelo	Triclosan	18081415	10
Sanacorp	Triclosan	18081415	1
L12	Triclosan	18081408	1
Caelo	Triclosan	18081413	14

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Triclosan	18081413	2
Caeolo/Phönix	Triclosan	18081416	1
Caelo	Triclosan	1808414	1
Caelo	Triclosan	18253701	2
Caelo	Triclosan	18081416	7
Caelo	Triclosan	18081417	11
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081417	1
Caelo	Triclosan	1801417	1
Audor Pharma	Triclosan		2
Caelo	Triclosan	18081414	9
Euro OTC	Triclosan	17K02-B06-343548	2
Euro OTC	Triclosan	190100601	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253706	3
Caelo	Triclosan	18253706	5
Caelo	Triclosan	18253707	7
Caelo	Triclosan	18253702	6
Euro OTC	Triclosan	1901006-01	6
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253707	1
Fagron	Triclosan	15607-B03-310035	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253702	1
Caelo	Triclosan	182537052	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Triclosan	18081417	1
Caelo	Triclosan	18253709	5
Caelo	Triclosan	18253705	3
Caelo	Triclosan	18253715	1
Caelo	Triclosan	18253712	3
Euro OTC	Triclosan	190100602	1
Sanacorp	Triclosan	18253702	1
Caelo	Triclosan	18253716	1

- 90 268 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 367 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triclosan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	107 839
Typ B	0	420	0	110 568
Typ C	0	2606	35	90 268

Die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,6747 % (> 98,5612 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21509	22373	2,97	54,07
21591	22373	3,38	54,22
21615	22373	4,59	53,71
21856	21856	0,00	54,93
22227	22227	0,00	57,06
22373	22373	0,00	53,82
22987	22987	0,00	57,28
23915	22987	7,07	57,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Trometamol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20004-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Trometamol	13E22-N05	20856	40	AR-17-FG-016395-01
Caelo	Trometamol	14050002	21358	40	20140220
Caelo	Trometamol	161688	22629	40	20160615*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Trometamol	16168810	23498	40	20160615
Euro OTC	Trometamol	1803016	24063	40	20180320*
Fagron	Trometamol	18A23-B10-351258	24816	40	20180306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Trometamol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23516	40
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23517	40
Caelo	Trometamol	173208	23787	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 586 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 133 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 128 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	11160706	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Trometamol	11160714	1
Gehe	Trometamol	11160708	1
Caelo	Trometamol	11376005	5
Noweda	Trometamol	11376005	1
Caelo	Trometamol	11160707	1
Caelo	Trometamol	11376006	8
Caelo	Trometamol	26111201	1
Caelo	Trometamol	11160714	2
Caelo	Trometamol	213E-02519	1
Caelo	Trometamol	1001312519	1
Sanacorp	Trometamol	12113506	1
Fagron	Trometamol	12I27-No3	1
Caelo	Trometamol	12113506	8
Caelo	Trometamol	12113502	3
Caelo	Trometamol	12113505	1
Caelo	Trometamol		3
Fagron	Trometamol	294101	1
Anzag	Trometamol	12113512	1
Caelo	Trometamol	12113512	10
Gehe	Trometamol	11025103	1
ANZAG	Trometamol	12113512	1
Fagron	Trometamol	12K14-N05	2
Fagron	Trometamol	12k14no5	1
Phönix	Trometamol	12113512	1
Fagron	Trometamol	13C08-N07	3
Euro OTC	Trometamol	1203005-02	3
Caelo	Trometamol	13095901	9
Caelo	Trometamol	12113515	4
Caelo	Trometamol	12113511	1
Caelo	Trometamol	12113510	2
Caelo	Trometamol	12113507	3
Caelo	Trometamol	11160711	1
Fagron	Trometamol	12I27-N03	1
Caelo	Trometamol	13095902	10
Fagron	Trometamol	13E22-N05	5
Klenk	Trometamol	13095902	2
Caelo	Trometamol	21082013A	1
Caelo	Trometamol	13095910	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Trometamol	13095902	1
Gehe	Trometamol	13E22-N05	1
Caelo	Trometamol	13095911	12
Caelo	Trometamol	13095905	1
Caelo	Trometamol	27111304	1
AHD	Trometamol	13095910	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02	1
Caelo	Trometamol	13095912	14
Caelo	Trometamol	13095913	3
Phönix	Trometamol	13095912	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Trometamol	13/19-B02-286158	3
Fagron	Trometamol	13119-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	8386E050	1
Caelo	Trometamol	314Q2519	1
Caelo	Trometamol	8031301	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02	1
Caelo	Trometamol	13095915	4
Merck	Trometamol	8386F017	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Phönix Gotha	Trometamol	1319-B02-286158	1
Caelo	Trometamol	5012M-02519	1
Caelo	Trometamol	13339103	7
Sanacorp	Trometamol	13095912	1
Caelo	Trometamol	13339107	7
Anzag	Trometamol	13095911	1
Caelo	Trometamol	1339103	1
Caelo	Trometamol	1305140 1	1
Caelo	Trometamol	13339108	11
Caelo	Trometamol	14050002	7
Caelo	Trometamol	13C-08-N07	1
Fagron	Trometamol	12E25-B40	1
Caelo	Trometamol	3713E-02519	1
Phönix Gotha	Trometamol	13/19-B02-286158	1
Caelo	Trometamol	14050003	2
Caelo	Trometamol	14050004	3
Caelo	Trometamol	14050006	1
Caelo	Trometamol	914I-02519	1
Sanacorp	Trometamol	3686G018	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	14050003	1
Fagron	Trometamol	610I-02519	1
Caelo	Trometamol	14332402	22
Fagron	Trometamol	13/19-B02-293595	2
Phönix	Trometamol	14332402	1
Caelo	Trometamol	23062015B	1
Caelo	Trometamol	14332403	1
Caelo	Trometamol	15094401	13
Caelo	Trometamol	14332404	1
Caelo	Trometamol	18081503	1
Caelo	Trometamol	15070304	9
Caelo	Trometamol	15094404	1
Caelo	Trometamol	15070308	24
Caelo	Trometamol	215I-02519	1
Fagron	Trometamol	13119-B02	1
Caelo	Trometamol	15070307	4
Caelo	Trometamol	15070311	19
Caelo	Trometamol	1180116	1
Caelo	Trometamol	150703	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03-304293	3
Caelo	Trometamol	15070309	1
Caelo	Trometamol	15377602	18
Sanocorp WE:21.05.16 EK…	Trometamol	15070311	2
Sanacorp	Trometamol	15377602	1
Caelo	Trometamol	15277602	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03	1
Caelo	Trometamol	15377607	28
Caelo	Trometamol	15377605	1
Caelo	Trometamol	15377604	2
Caelo	Trometamol	161013T/15377607	1
Caelo	Trometamol	4616M-02519	1
Caelo	Trometamol	5315I-02519	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	15377611	21
Caelo	Trometamol	16168807	1
Fagron	Trometamol	16D14-B09	1
Gehe	Trometamol	15377611	1
Caelo	Trometamol	16168812	2
Caelo	Trometamol	16168810	27
Caelo	Trometamol	16168801	1
GEHE	Trometamol	16168810	1
Fagron	Trometamol	16D14-B09-328729	2
Caelo	Trometamol	1618810	1
Celo/Phönix	Trometamol	16168810	1
Caelo	Trometamol	17053184	1
Caelo	Trometamol	16168820	15
Phoenix	Trometamol	16168819	1
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	2
Caelo	Trometamol	16168819	14
Sanacorp	Trometamol	8386H037	1
Caelo	Trometamol	16168816	2
Caelo	Trometamol	16168825	1
Caelo	Trometamol	16D14-b-09-328729	1
Caelo	Trometamol	17197804	12
Fagron	Trometamol	17A16-B04	1
Phoenix/Cealo	Trometamol	16168825	1
Fargon/Kehr	Trometamol	17A16-B04-337589	1
Caelo	Trometamol	17020304	7
Caelo	Trometamol	17320801	19
Caelo	Trometamol	181016182	1
Caelo	Trometamol	171978	1
Sanacorp	Trometamol	16168820	1
Caelo	Trometamol	17197809	4
Fagron	Trometamol	17A16-B04-340796	1
Caelo	Trometamol	18041815	1
Midas	Trometamol	17197804	1
Euro OTC	Trometamol	17197809	1
Caelo	Trometamol	17320801/1160518	1
AHD	Trometamol	17320801	1
Phoenix	Trometamol	17197804	1
Caelo	Trometamol	17197806	2
Sanacorp	Trometamol	17320804	1
Caelo	Trometamol	17320804	11
Jenne	Trometamol	17320811	1
Caelo	Trometamol	17320811	19
Bombastus	Trometamol	17320811	1
Caelo	Trometamol	1730804	1
Caelo	Trometamol	18197101	2
Gatt-Koller	Trometamol	1801776	1
Fagron	Trometamol	16(18A23-B10-347884	1
Caelo	Trometamol	17320816	7
Fagron	Trometamol	18A23-B10-349673	1
Caelo	Trometamol	18197103	3
Gatt-Koller	Trometamol	1804167	1
Euro OTC	Trometamol	18197101	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	18197101	1
Bombastus	Trometamol	18197103	1
Fagron	Trometamol	17320816	1
Caelo	Trometamol	17320611	1
Caelo	Trometamol	17320810	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Trometamol	18197108	1

- 92 323 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 697 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Trometamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	584	2	92 323

Die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	99,6587 % (> 99,1468 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20856	20856	0,00	33,38
21358	24063	3,81	30,78
22629	22629	0,00	32,17
23498	22629	6,53	34,05
24063	24063	0,00	30,33
24816	22629	5,32	34,09

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tropicamid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20598-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tropicamid; Tropicamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tropicamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	21685	60	AR-15-FG-001641-01
Fagron	Tropicamid	16G19-B05-324829	22885	40	20160905
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-341322	23982	40	1807428

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Tropicamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tropicamid	`17D25-B07-336833`	23506	40
Audor Pharma	Tropicamid	`APFP/TD003/09/17/TR`	23983	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tropicamid	12F18-N06	4
Fagron	Tropicamid	20021302	1
Fagron	Tropicamid	12104-n03	1
Fagron	Tropicamid	14D23B04293294	1
Fagron	Tropicamid	23071508	1
Gehe	Tropicamid	15F-18B-04	1
Phoenix	Tropicamid	14L04-B02	2
Gehe	Tropicamid	15F18-B04	1
Fagron	Tropicamid	14104-b02-315694	1
ALH	Tropicamid	15F18-B04-310971	1
Fagron	Tropicamid	15F18-B04-308977	1

- 92 894 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 818 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tropicamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	15	0	92 894

Die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21685	21685	0,00	39,33
22885	23982	7,02	37,69
23982	23982	0,00	37,86

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tyrosin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`21574-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tyrosin; L-Tyrosin; Tyrosinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrosin	`13G24-N22`	`21574`	60	`1411030`
Fagron	Tyrosin	`16B26-B01-322911`	`23533`	40	`20160324`
Fagron	Tyrosin	`18E15-B02-359934`	`24692`	40	`20181001`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 109 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Tyrosin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tyrosin	`L1401037-01`	`21586`	60
Fagron	Tyrosin	`17B06-B03-338139`	`24008`	40

- 110 888 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Tyrosin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tyrosin	L1210050-01	1
Euro OTC	Tyrosin	L1401037	1
Euro OTC	Tyrosin	L1506022-02	1

- 92 906 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 826 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrosin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 109
Typ B	0	100	0	110 888
Typ C	0	2	1	92 906

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8868 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21574	21574	0,00	70,24
23533	21574	6,68	71,51
24692	21574	8,41	72,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tyrothricin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20732-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tyrothricin; Tyrothricinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Tyrothricin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	20732	40	1509178
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683	60	AR-15-FG-001172-01
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876	60	AR-15-FG-015005-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 108 089 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 146 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tyrothricin	`17E09-B03-341231`	`23742`	40
Fagron	Tyrothricin	`12K14-N01`	`21683SI`	60
Fagron	Tyrothricin	`14A23-B05-294146`	`21876SI`	46

- 110 842 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrothricin	13A14-N04	1
Fagron	Tyrothricin	15a06-B02-323005	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-323005	5
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-3005	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-303893	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-341231	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-352743	2
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-351982	1

- 92 895 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 820 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrothricin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	141	5	110 842
Typ C	0	14	0	92 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,5753 % (> 94,5205 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20732	20732	0,00	36,07
21683	21683	0,00	36,36
21876	21876	0,00	40,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ubidecarenon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20392-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ubidecarenon; Coenzym Q10; Ubidecarenonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Ubidecarenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	21247	40	20121009
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388	60	AR-15-FG-009220-01
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030	22696	40	20160623*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ubidecarenon	1703026	23127	40	20170406*
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-331742	23161	40	20170110
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23580	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23581	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	172094	23647	35	20170823*
Euro OTC	Ubidecarenon	1801019	23881	40	20180126*
Fagron	Ubidecarenon	18J24-B01-357225	24688	40	20181121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 415 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 107 834 Spektren aus insgesamt 1893 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ubidecarenon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025	24074	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1804020	24116	40
Caelo	Ubidecarenon	182298	24281	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1810012	24305	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030	24630	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ubidecarenon	L1403020-01	1
Fagron	Ubidecarenon	14H26-B04-298244	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1403020-02	1
Fagron	Ubidecarenon	14E12-B06-293861	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1014E-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1515M-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030-01	3
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSCFQ150614C	1
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSZFQ150614C	1
Fagron	Ubidecarenon	16B10-B05-327606	1
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01	1
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-344334	2
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE18020018	1
Caelo	Ubidecarenon	18048401	1
Fagron	Ubidecarenon	18a16-b03-351350	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025-01	2
Fagron	Ubidecarenon	18A16-B03-351350	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030-01	1

- 92 887 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 811 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ubidecarenon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	415	0	107 834
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	21	1	92 887

Die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,5542 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	95,4545 % (> 81,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24688	23127	2,44	52,09
21247	23127	2,53	51,08
21388	21388	0,00	52,99
22696	22696	0,00	53,82
23127	23127	0,00	51,67
23161	22696	1,58	52,96
23580	21388	2,88	53,22
23581	21388	1,92	52,87
23647	23647	0,00	58,60
23881	23881	0,00	51,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Uridin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20744-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Uridin; Uridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Uridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Uridin	`11G07-N04`	`20744`	60	`1402481`
Fagron	Uridin	`13K18-B31-288497`	`21895`	60	`20131129`
Audor	Uridin	`APIB160018211AU`	`23529`	40	`20161118`

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Uridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507	40
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507SI	40
Audor Pharma	Uridin	APIB160018211AU	23529SI	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 69 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Uridin	AP721060040/5U	2
Fagron	Uridin	11G07-N04	1
Sanacorp	Uridin	AP721060040/5U	1
Fagron	Uridin	22041301	1
Fagron	Uridin	13D29-N06	3
Fagron	Uridin	16101301	1
Phönix	Uridin	721010040	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Uridin	54/11	1
Fagron	Uridin	13D08-N26	1
Fagron	Uridin	14051405	1
Audor Pharma	Uridin	AP30514U	4
Fagron	Uridin	721110090	4
Fagron	Uridin	12091402	1
Fagron	Uridin	13K18-B31	4
Fagron	Uridin	14F02-B09	1
Audor Pharma	Uridin	APIB1400280AU	1
Fagron	Uridin	14F02-B09-305467	7
Audor Pharma	Uridin	AP30514IB1500001AXU	4
Audor Pharma	Uridin	APIB1600182AU	6
Audor Pharma	Uridin		1
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	20
Euro OTC	Uridin	APIB1600169AU	2
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169	1

- 92 840 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 808 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Uridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 089
Typ B	0	113	7	110 868
Typ C	0	68	1	92 840

Die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	94,1667 % (> 91,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	98,5507 % (> 94,2029 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20744	20744	0,00	38,26
21895	20744	2,98	38,32
23529	20744	4,10	39,62

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Valin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20405-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Valin; L-Valin; Valinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Valin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953	60	9198
Euro OTC	Valin	1604055	22571	40	20160601*
Euro OTC	Valin	1701026	23131	40	20170222*
Euro OTC	Valin	1904006	24611	40	20190423*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 069 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Valin	1609009	22799	40
Euro OTC	Valin	1705017	23426	40
Euro OTC	Valin	1710003	23770	40
Euro OTC	Valin	1712005	23867	40
Euro OTC	Valin	1803017	24091	40
Euro OTC	Valin	1805014	24119	40
Euro OTC	Valin	1809027	24304	40

- 110 708 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Valin	13B13-N05	1
Fagron	Valin	121259	1
Euro OTC	Valin	L1309029-02	1
Euro OTC	Valin	1710003-01	1
Euro OTC	Valin	1604055-01	2

- 92 903 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 824 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Valin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Valin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	108 069
Typ B	0	280	0	110 708
Typ C	0	6	0	92 903

Die Substanz/Substanzgruppe *Valin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24611	24611	0,00	67,80
21953	21953	0,00	69,07
22571	22571	0,00	69,54
23131	23131	0,00	71,49

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Vancomycinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	21748-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vancomycinhydrochlorid; Vancomycini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Vancomycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1407047-01	21748	60	AR-15-FG-008950-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1506029	21826	60	AR-15-FG-009077-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1610038	22878	40	20161208*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor	Vancomycinhydroc…	APHAP1609006EV	23532	40	AR-18-FG-000670-01
Fagron	Vancomycinhydroc…	17I18-B08-340944	24010	40	20171109
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1810013	24325	40	20181029*
Fagron	Vancomycinhydroc…	18L18-B02-359948	24696	40	20190207
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1908025	24854	40	20190923*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 107 889 Spektren aus insgesamt 1894 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1604037	22891	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1812005	24421	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1902014	24492	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	21748SI	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	21826SI	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1610038	22878SI	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1604037	22891SI	40

- 110 668 Spektren aus insgesamt 2255 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 92 909 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 829 Chargen von 698 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vancomycinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	107 889
Typ B	0	261	59	110 668
Typ C	0	0	0	92 909

Die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	81,5625 % (> 80,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23532	23532	0,00	22,97
24010	23532	12,04	18,72
24696	21748	7,98	24,40
21826	21826	0,00	20,86
22878	22878	0,00	17,58
21748	21748	0,00	23,85
24854	24854	0,00	24,35
24325	24325	0,00	18,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Vanillin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20204-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vanillin; Vanillinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Vanillin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Vanillin	14044413	21737	60	20140227
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738	60	20130926
Caelo	Vanillin	15135302	21924	60	AR-17-FG-022168-03
Caelo	Vanillin	160895	22484	60	20160421*
Caelo	Vanillin	191201	24719	40	20190515*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1897 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Vanillin*.

- 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	Vanillin	171172	23308	40
Caelo	Vanillin	17117201	23561	40
Caelo	Vanillin	173088	23805	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 90 Spektren von 69 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vanillin	11G28-N09	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Vanillin	10066830	1
Caelo	Vanillin	10066830	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079401	1
Sanacorp	Vanillin	12H09-N06	1
Fagron	Vanillin	232050-0004	1
Fagron	Vanillin	12H09-N06	2
Caelo	Vanillin	90961269	1
Caelo	Vanillin	12079407	2
Caelo	Vanillin	112901	1
Fagron	Vanillin	8L05-N07	1
Caelo	Vanillin	10066811	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079412	1
Caelo	Vanillin	12079410	1
Hedinger/Ebert	Vanillin	13A30-N10	1
Gehe	Vanillin	12079412	1
Caelo	Vanillin	12079412	2
Caelo	Vanillin	12079424	2
Caelo	Vanillin	12079417	1
Fagron	Vanillin	13J01-N07	6
Fagron	Vanillin	314Q2548	1
Caelo	Vanillin	12071401	1
fargron	Vanillin	13/01-N07	1
Caelo	Vanillin	12079428	1
Fagron	Vanillin	14G02-B99-296988	1
Dr.Hollborn	Vanillin	6082015	1
Caelo	Vanillin		1
Caelo	Vanillin	15135302	1
Caelo	Vanillin	15154014	3
Caelo	Vanillin	15154006	1
Gehe/Noweda	Vanillin	15154006	1
Caelo	Vanillin	15154017	1
Caelo	Vanillin	14044419	2
Rhodia GmbH/Noweda	Vanillin	12D02-N03	1
Caelo	Vanillin	15154020	6
Caelo	Vanillin	16089501	3
Caelo	Vanillin	15227317	1
Caelo	Vanillin	16089506	7
Caelo	Vanillin	16089508	3
Gehe	Vanillin	16089506	1
L12	Vanillin	16089508	1
Anzag	Vanillin	12H09-N06	1
Anzag	Vanillin	16089508	1
Klosterring	Vanillin	17117207	1
Finteler Apotheke	Vanillin	17117201	1
L12	Vanillin	17117201	1
Caelo	Vanillin	1089501	1
Caelo	Vanillin	17117201	1
Caelo	Vanillin	17117207	6
Caelo	Vanillin	18073501	2
Jenne	Vanillin	18073501	1
L12	Vanillin	18073501	1
Caelo	Vanillin	18073506	1
Gatt-Koller	Vanillin	201770800	1
Caelo	Vanillin	18073507	2
L10	Vanillin	18073506	1

- 92 819 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 790 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vanillin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	89	1	92 819

Die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,8889 % (> 95,5556 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21737	22484	1,93	27,47
21738	22484	1,62	27,27
21924	21924	0,00	26,52
22484	22484	0,00	27,59
24719	24719	0,00	30,14

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wachse / Fette**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20865-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachse / Fette; Adeps solidus; Adeps solidus W35; Bienenwachs, gebleicht; Cacao oleum; Cera alba; Cera flava; Cetylis palmitas 15; Cetylium palminicum 15; Cetylpalmitat 15; Hartfett W35; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Mikrokristallines Paraffin; Natrii laurylsulfuricum; Natriumdodecylsulfat; Natriumlaurylsulfat; Oleum cacao; Paraffin, mikrokristallin; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Paraffinum solidum in rotulis; Pastilliertes Hartfett; Wachs, gebleicht; Wachs, gelb; Witepsol® W25; Witepsol® W35

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Wachse / Fette* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	20865	40	1402429
Caelo	Natriumdodecylsu…	13099011	20986	40	1403108
Caelo	Hartfett, pastil…	12158122	21067	40	20120627
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433	60	20131011
Caelo	Kakaobutter	13292013	21482	40	20130924
Caelo	Wachs, gebleicht	13378619	21483	20	1509364
Caelo	Paraffin, mikrok…	14307104	21682	60	AR-15-FG-005277-01
Caelo	Hartparaffin, Pl…	13390413	21731	60	20131213
Caelo	Paraffin, mikrok…	14307106	21766	60	20141014
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	21875	60	20141219
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880	60	1604639
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984	60	AR-16-FG-007435-01
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244	60	20141125
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245	60	20151007
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325	60	20151013
Caelo	Paraffin, mikrok…	154128	22330	60	20160112*
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338	60	20150115
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348	60	20150122
Caelo	Hartparaffin, Pl…	15232004	22349	60	1702507
Caelo	Natriumdodecylsu…	15344503	22352	60	20151022
Caelo	Hartfett, pastil…	160278	22479	60	20160407*
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486	60	20160323*
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	22956	40	20150827
Caelo	Kakaobutter	163165	23067	40	20161116*
Caelo	Natriumdodecylsu…	16229217	23242	40	20160809
Caelo	Natriumdodecylsu…	170955	23278	40	20170503*
Klenk	Wachs, gelb	0290A170314	23511	40	1908177
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	23560	40	20170306
Bombastus	Hartfett, pastil…	306363	23565	34	20161213
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-334910	23601	40	20161229
Caelo	Cetylpalmitat 15	171640	23639	40	20170719*
Bombastus	Hartfett, pastil…	308558	23705	40	20170321
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707	33	20170310
Caelo	Cetylpalmitat 15	172715	23817	40	20171124*
Caelo	Natriumdodecylsu…	191243	24715	40	20190521*
Caelo	Natriumdodecylsu…	190923	24716	40	20190521*
Caelo	Cetylpalmitat 15	191390	24720	40	20190702*
Caelo	Kakaobutter	190360	24813	40	20190227*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1827 Spektren von 38 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 37 verschiedenen Chargen.
- 106 422 Spektren aus insgesamt 1865 Chargen von 380 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1013 Spektren von 27 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21316	20
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	21465	60
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21522	40
Caelo	Wachs, gebleicht	161631	22587	40
Caelo	Wachs, gelb	162750	22767	40
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	22806	40
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	23190	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	23243	40
Caelo	Wachs, gelb	17011602	23512	40
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	23513	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	23565†	6
Caelo	Natriumdodecylsulfat	172363	23664	40
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707†	7
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	23724	40
Caelo	Kakaobutter	173149	23795	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	173076	23814	40
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-343779	24114	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	181499	24221	40
Caelo	Kakaobutter	181351	24226	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	181479	24228	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	181822	24292	40
Caelo	Wachs, gebleicht	182391	24351	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	182737	24356	40
Caelo	Kakaobutter	182544	24363	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	183339	24529	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	190187	24549	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18006248	24663	40

- 109 975 Spektren aus insgesamt 2235 Chargen von 786 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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.

- 2237 Spektren von 416 *Apo-Ident*-Kunden aus 661 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 634 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	11017315	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	11285008	1
Caelo	Wachs, gelb	11017318	3
Caelo	Wachs, gelb	11285001	2
Caelo	Wachs, gelb	10364837	1
Caelo	Wachs, gelb	11308305	1
Caelo	Wachs, gelb	12124801	4
Caelo	Wachs, gelb	11285015	1
Caelo	Wachs, gelb	11308311	2
Caelo	Wachs, gelb	121248024-2015	1
Caelo	Wachs, gelb	12124802	2
Bombastus	Wachs, gelb	270682	3
Noweda	Wachs, gelb	280A120627	2
Bombastus	Wachs, gelb	267702	1
Caelo	Wachs, gelb	11285014	2
Klenk	Wachs, gelb	280A110110	1
Klenk	Wachs, gelb	280A120627	5
Klenk	Wachs, gelb	290A120627	4
Caelo	Wachs, gelb	17121201	1
Caelo	Wachs, gelb	17121202	1
Caelo	Wachs, gelb	18121201	1
Caelo	Wachs, gelb	12124807	3
Sanacorp	Wachs, gelb	12257009	1
Caelo	Wachs, gelb	12257009	7
Caelo	Wachs, gelb	12124805	4
Caelo	Wachs, gelb	12257002	3
Caelo	Wachs, gelb	12124812	8
Klenk	Wachs, gelb	290A110803	1
Caelo	Wachs, gelb	4910A-01239	1
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	12124811	3
Euro OTC	Wachs, gelb	1201012-01	1
Caelo	Wachs, gelb	12124810	4
Klenk	Wachs, gelb	282A120627	1
Noweda	Wachs, gelb	12124810	1
Klenk	Wachs, gelb	280-A120627	1
Caelo	Wachs, gelb	15041301	1
Caelo	Wachs, gelb	12041303	1
Caelo	Wachs, gelb	12124814	2
Caelo	Wachs, gelb	12257012	3
Klenk	Wachs, gelb	280A130115	26
Klenk	Wachs, gelb	290A081210	1
Hirsch	Wachs, gelb	12257012	1
Caelo	Wachs, gelb	12124816	1
Caelo	Wachs, gelb	13031201	4
Caelo	Wachs, gelb	12367901	12
Caelo	Wachs, gelb	1214816	1
Fagron	Wachs, gelb	13B04-N04	2
Caelo	Wachs, gelb	12257004	2
Caelo	Wachs, gelb	12124817	2
Finze	Wachs, gelb	10145002	1
Fagron	Wachs, gelb	12D23-N05	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	12367904	5
Caelo	Wachs, gelb	22071301	1
Caelo	Wachs, gelb	12257022	3
Alliance	Wachs, gelb	280A130115	1
Caelo	Wachs, gelb	13031206	8
Caelo	Wachs, gelb	12124806	2
Phönix	Wachs, gelb	12367901	1
Caelo	Wachs, gelb	10364810	1
Phönix	Wachs, gelb	12367904	1
Gehe	Wachs, gelb	12079412	1
Caelo	Wachs, gelb	12367910	11
Gehe	Wachs, gelb	12367910	1
Caelo	Wachs, gelb	12124811	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Wachs, gelb	12367901	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Wachs, gelb	12367910	1
Sanacorp	Wachs, gelb	12367910	1
Caelo	Wachs, gelb	26091302	1
Phönix	Wachs, gelb	13031206	1
Caelo	Wachs, gelb	12367912	3
Caelo	Wachs, gelb	30101308	1
Caelo	Wachs, gelb	12367911	2
Bombastus	Wachs, gelb	279999	1
Caelo	Wachs, gelb	12367916-3429311150	1
Caelo	Wachs, gelb	12367916	6
Caelo	Wachs, gelb	12330116	1
Caelo	Wachs, gelb	12367921	1
Caelo	Wachs, gelb	12367915	8
Caelo	Wachs, gelb	13031220	3
Alliance Healthcare	Wachs, gelb	290A120627	1
Caelo	Wachs, gelb	11017314	1
Caelo	Wachs, gelb	10121302	1
Klenk	Wachs, gelb	280A13011A	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	12367910	1
Caelo	Wachs, gelb	13031231	6
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	13031220	1
Caelo	Wachs, gelb	13335502	8
Phönix	Wachs, gelb	12367915	1
Caelo	Wachs, gelb	17011403	1
Caelo	Wachs, gelb	30011407	1
Caelo	Wachs, gelb	13335505	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13335502	1
Anzag	Wachs, gelb	1462	1
Cealo/Gehe	Wachs, gelb	13335502	1
Caelo	Wachs, gelb	4031403	1
GEHE	Wachs, gelb	13335502	1
Ichthyol	Wachs, gelb	13031239	1
Caelo	Wachs, gelb	13335503	6
Caelo	Wachs, gelb	13031239	11
Caelo	Wachs, gelb	13031222	3
Caelo	Wachs, gelb	13335508	1
Caelo	Wachs, gelb	12367020	1
Caelo	Wachs, gelb	13335507	6
Caelo	Wachs, gelb	17041402	1
Alliance Health 14.04.2…	Wachs, gelb	280A130115	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	13031221	1
Caelo	Wachs, gelb	13051401	1
Caelo	Wachs, gelb	13378603	1
Caelo	Wachs, gelb	1335503	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13378619	1
Caelo	Wachs, gelb	133335507	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	13378630	2
Caelo	Wachs, gelb	13378619	13
Klenk	Wachs, gelb	13335513	1
Caelo	Wachs, gelb	13335509	2
Caelo	Wachs, gelb	14189901	1
Caelo	Wachs, gelb	13335513	3
PHOENIX 24.07.2014	Wachs, gelb	13001206	1
Caelo	Wachs, gelb	12091404	1
Sanacorp	Wachs, gelb		1
Caelo	Wachs, gelb	13335517	4
Caelo	Wachs, gelb	14189902	2
Caelo	Wachs, gelb	13378602	1
Caelo	Wachs, gelb	13378634	6
Caelo	Wachs, gelb	13335518	2
Caelo	Wachs, gelb	6111407	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1407013-01	1
Caelo	Wachs, gelb	14189905	1
Caelo	Wachs, gelb	13031221	1
Bombastus	Wachs, gelb	285109	1
Caelo	Wachs, gelb	14189907	2
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294113	2
Caelo	Wachs, gelb	13378636	1
Klenk	Wachs, gelb	290A140903	5
Klenk	Wachs, gelb	280A140306	7
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-291452	1
Caelo	Wachs, gelb	13378640	1
Fagron	Wachs, gelb	13l02-B01	1
Caelo	Wachs, gelb	14189909	5
Caelo	Wachs, gelb	13335516	1
Caelo	Wachs, gelb	14189908	1
Caelo	Wachs, gelb	13378639	3
Caelo	Wachs, gelb	28011501	1
Caelo	Wachs, gelb	14189912	4
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294114	1
Caelo	Wachs, gelb	14189915	2
Fagron	Wachs, gelb	280A140306	1
Caelo	Wachs, gelb	14336605	2
Caelo	Wachs, gelb	20031516	1
Caelo	Wachs, gelb	20031517	1
Caelo	Wachs, gelb	14336609	2
Caelo	Wachs, gelb	14189914	4
Caelo	Wachs, gelb	1418915	1
Caelo	Wachs, gelb	14336607	11
Caelo	Wachs, gelb	14189913	2
Caelo	Wachs, gelb	14189917	3
Phoenix goettingen 08.05	Wachs, gelb	15098901	1
Caelo	Wachs, gelb	14336608	3
Caelo	Wachs, gelb	13061503	1
Caelo	Wachs, gelb	14189919	1
Caelo	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	1
Caelo	Wachs, gelb	14336618	1
Caelo	Wachs, gelb	20071503	1
Caelo	Wachs, gelb	5022904	1
Caelo	Wachs, gelb	1436607	1
Caelo	Wachs, gelb	15022902	6
Caelo	Wachs, gelb	15022904	4
Caelo	Wachs, gelb	14336616	8
Fagron	Wachs, gelb	14336616	1
Klenk	Wachs, gelb	280A150528	8
Klenk	Wachs, gelb	282A140306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	2
Caelo	Wachs, gelb	14336617	1
Caelo	Wachs, gelb	15022908	9
Caelo	Wachs, gelb	15023003	4
Caelo	Wachs, gelb	14336620	3
Bombastus	Wachs, gelb	296261	1
Caelo	Wachs, gelb	15098902	1
Caelo	Wachs, gelb	1436620	1
Caelo	Wachs, gelb	1436616	1
Caelo	Wachs, gelb	15317602	4
Caelo	Wachs, gelb	15292005	5
Caelo	Wachs, gelb	15292007	1
Bombastus	Wachs, gelb	292025	1
Klenk	Wachs, gelb	290A150716	3
Caelo	Wachs, gelb	15022907	1
Caelo	Wachs, gelb	15292004	10
Caelo	Wachs, gelb	12K20B05287421	1
Caelo	Wachs, gelb	15023006	3
Noweda	Wachs, gelb	150230004	1
Caelo	Wachs, gelb	152920004	1
Caelo	Wachs, gelb	15023004	8
Euroo	Wachs, gelb	1407013-01	1
Noweda	Wachs, gelb	15023002	1
AHD	Wachs, gelb	15022908	1
Caelo	Wachs, gelb	15292003	2
Caelo	Wachs, gelb	15317601	5
Caelo	Wachs, gelb	15317607	5
Caelo	Wachs, gelb	15317603	3
Sanacorp WE:18.04.16 EK…	Wachs, gelb	15023004	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1503013-01	1
Caelo	Wachs, gelb	1595	1
Fagron	Wachs, gelb	15317603	1
Caelo	Wachs, gelb	15317608	8
Caelo	Wachs, gelb	15317609	9
Caelo	Wachs, gelb	15317610	6
Caelo	Wachs, gelb	15098901	1
Caelo	Wachs, gelb	15292014	1
Phönix	Wachs, gelb	15317609	1
Caelo	Wachs, gelb	15292009	1
Caelo	Wachs, gelb	14189920	1
Caelo	Wachs, gelb	16038201	17
Caelo	Wachs, gelb	15317613	8
Caelo	Wachs, gelb	150622CF	1
Caelo	Wachs, gelb	15317611	1
Klenk	Wachs, gelb	290A151214	3
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	16038201	1
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	15317613	1
Euro OTC	Wachs, gelb	16038201	1
Caelo	Wachs, gelb	161202CF/15317611	1
Caelo	Wachs, gelb	16038203	10
cae	Wachs, gelb	15317608	1
Pharmachem	Wachs, gelb	16038202	1
Caelo	Wachs, gelb	16038202	13
Bombastus	Wachs, gelb	caelo	1
Wachs neu	Wachs, gelb		2
Caelo	Wachs, gelb	16038206	18
Phönix	Wachs, gelb	16038206	1
Mittelwand bio 2017	Wachs, gelb	5022017	1
Caelo	Wachs, gelb	15292022	1
Caelo	Wachs, gelb	16034206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	16038207	8
Caelo	Wachs, gelb	16038205	2
Caelo	Wachs, gelb	19041704	1
Klenk	Wachs, gelb	160311	1
phönix	Wachs, gelb	16038207	1
Caelo	Wachs, gelb	16051702	1
Gehe	Wachs, gelb	16038207	1
Caesar & Loretz/AHD	Wachs, gelb	16038206	1
Caelo	Wachs, gelb	16038210	5
Caelo	Wachs, gelb	17011604	9
Caelo	Wachs, gelb	17011605	1
Euro/Sanacorp	Wachs, gelb	1708506	1
Caesar&Loretz GmbH	Wachs, gelb	16038210	1
Caelo	Wachs, gelb	170011602	1
Sanacorp	Wachs, gelb	16038203	1
Caelo	Wachs, gelb	17011602	5
Caelo	Wachs, gelb	7091704	1
Caelo	Wachs, gelb	17011609	9
Caelo	Wachs, gelb	17011607	7
Fagron	Wachs, gelb	17011607	1
Klenk	Wachs, gelb	290A170314	3
Bombastus	Wachs, gelb	17011604	1
Sanacorp	Wachs, gelb	17011604	2
Caelo	Wachs, gelb	1701607	1
Klenk	Wachs, gelb	290A170915	4
Euro OTC	Wachs, gelb	17011607	1
Caelo	Wachs, gelb	17011619	1
Caelo	Wachs, gelb	16163112	1
Caelo	Wachs, gelb	170011607	2
Caelo	Wachs, gelb	5121707	1
Caelo	Wachs, gelb	17011611	5
Caelo	Wachs, gelb	1701611	1
Klenk	Wachs, gelb	190A170314	1
Caelo	Wachs, gelb	17207402	14
Bombastus	Wachs, gelb	290A170915	1
Caelo	Wachs, gelb	17011610	2
Caelo	Wachs, gelb	17207404	2
Caelo	Wachs, gelb	17011612	18
L10	Wachs, gelb	17207403	1
Caelo	Wachs, gelb	17207403	7
Sanacorp	Wachs, gelb	17011609	1
Caelo	Wachs, gelb	19031810	1
Caelo	Wachs, gelb	18049001	12
Caelo	Wachs, gelb	17207405	1
calo	Wachs, gelb	17011612	1
Sanacorp	Wachs, gelb	17011612	1
Bombastus	Wachs, gelb	17207405	1
Caelo	Wachs, gelb	18049003	3
Caelo	Wachs, gelb	18049002	2
Caelo	Wachs, gelb	18113501	17
Caelo	Wachs, gelb	18113502	2
L12	Wachs, gelb	18113502	1
Caelo	Wachs, gelb	18048906	2
Sanacorp	Wachs, gelb	18113502	1
Kehr	Wachs, gelb	18113501	1
Klenk	Wachs, gelb	280A171019	1
Sanacorp	Wachs, gelb	18113501	1
Caelo	Wachs, gelb	18113506	1
Euro OTC	Wachs, gelb	18113505	1
Caelo	Wachs, gelb	18113505	12

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L12	Wachs, gelb	18113506	1
AHD	Wachs, gelb	18299202	1
Caelo	Wachs, gelb	18113509	2
Caelo	Wachs, gelb	18299201	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299202	1
Caelo	Wachs, gelb	18299208	1
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	2
Caelo	Wachs, gebleicht	15292003	7
Klenk	Wachs, gebleicht	280A150528	3
Phoenix	Wachs, gebleicht	15292003	1
Caelo	Wachs, gebleicht	1529003	1
Caelo	Wachs, gebleicht	280A150528	1
Caelo	Wachs, gebleicht	14336621	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292009	2
Fagron	Wachs, gebleicht	2155	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292005	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15317609	1
Klenk	Wachs, gebleicht	280A160311	12
Caelo	Wachs, gebleicht	15292010	1
Klenk	Wachs, gebleicht	290A150716	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292014	18
Caelo	Wachs, gebleicht	15292004	3
Fagron	Wachs, gebleicht	15292009	1
Caelo	Wachs, gebleicht	14336616	1
Caelo	Wachs, gebleicht	151210CA	1
Fagron	Wachs, gebleicht	16A28-B10-322948	1
Caelo	Wachs, gebleicht		2
Caelo	Wachs, gebleicht	16163101	1
Pharmachem	Wachs, gebleicht	15292014	1
Fagron	Wachs, gebleicht	15292022	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	5
Caelo	Wachs, gebleicht	15292002	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292015	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163105	25
Caelo	Wachs, gebleicht	15292011	1
Euro OTC	Wachs, gebleicht	16163104	1
Caelo	Wachs, gebleicht	2271200	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	14
Caelo	Wachs, gebleicht	13378640	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	16163105	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163106	1
phönix	Wachs, gebleicht	15292022	1
phönix	Wachs, gebleicht	16163109	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163114	13
Sanacorp	Wachs, gebleicht	16163114	1
Caelo	Wachs, gebleicht	122570	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	317048061	1
Phoenix	Wachs, gebleicht	16163109	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163115	2
GEHE	Wachs, gebleicht	16163109	1
Bombastus	Wachs, gebleicht	16163109	1
Noweda	Wachs, gebleicht	16163114	1
Caelo	Wachs, gebleicht	17091802	18
Klenk	Wachs, gebleicht	280A171019	10
Caelo	Wachs, gebleicht	17091803	5
Bombastus	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	118048061	1
Caelo	Wachs, gebleicht	3051808	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048901	17
Caelo	Wachs, gebleicht	29091805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Wachs, gebleicht	1701947	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048903	2
Caelo	Wachs, gebleicht	18048906	13
Caelo	Wachs, gebleicht	18048907	3
Kehr	Wachs, gebleicht	18048906	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18239102	8
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239104	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239102	2
Caelo	Wachs, gebleicht	18239106	4
Caelo	Wachs, gebleicht	18239104	1
Caelo	Kakaobutter	103276705	1
Caelo	Kakaobutter	11034718	1
Caelo	Kakaobutter	11034719	1
Caelo	Kakaobutter	12040803	1
Caelo	Kakaobutter	12040802	1
Anzag	Kakaobutter	11117816	1
Caelo	Kakaobutter	12040807	2
Caelo	Kakaobutter	12270202	4
Caelo	Kakaobutter	12270201	2
Caelo	Kakaobutter	11117816	1
Caelo	Kakaobutter	12342003	7
Spinnrad	Kakaobutter	512300202	1
Anzag	Kakaobutter	12342004	1
Caelo	Kakaobutter	12270203	4
Noweda	Kakaobutter	11117813	2
Caelo	Kakaobutter	13027204	4
Caelo	Kakaobutter	12342004	2
Caelo	Kakaobutter	13027202	4
Caelo	Kakaobutter	13027203	1
Caelo	Kakaobutter	13027207	1
Sanacorp	Kakaobutter	13027207	1
Caelo	Kakaobutter	13027221	4
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	12270210	2
Caelo	Kakaobutter	13027224	5
Sanacorp	Kakaobutter	AKD27	1
Caelo	Kakaobutter	13027226	4
Caelo	Kakaobutter	12270209	2
Caelo	Kakaobutter	13140404	2
Caelo	Kakaobutter	13140401	1
Caelo	Kakaobutter	12270210	1
Caelo	Kakaobutter	13027227	3
Caelo	Kakaobutter	13292006	4
Caesar & Lorenz	Kakaobutter	13140404	1
Caelo	Kakaobutter	13292007	9
Caelo	Kakaobutter	13292011	2
Caelo	Kakaobutter	13140405	3
Cealo / Noweda	Kakaobutter	13292011	1
Caelo	Kakaobutter	13140407	3
Caelo	Kakaobutter	13140406	3
Caelo	Kakaobutter	13292012	3
Caelo	Kakaobutter	13292001	2
Caelo	Kakaobutter	13292013	9
Gutenberg-Apotheke	Kakaobutter	13292007	1
Caelo	Kakaobutter	13292015	1
Caelo	Kakaobutter	1392013	1
Sanacorp	Kakaobutter	AKD28	1
Caelo	Kakaobutter	13292019	3
sanacorp	Kakaobutter	13140407	1
Caelo	Kakaobutter	14123611	6
Caelo	Kakaobutter	13140409	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	14123617	3
Caelo	Kakaobutter	14123609	2
Caelo	Kakaobutter	14045104	1
Caelo	Kakaobutter	14304703	1
Caelo	Kakaobutter	14123620	5
Caelo	Kakaobutter	14123621	1
Caelo	Kakaobutter	15088904	1
Caelo	Kakaobutter	14348906	7
Caelo	Kakaobutter	14348908	2
Euro OTC	Kakaobutter	14123621	1
Caelo	Kakaobutter	515A-03176	1
ACM	Kakaobutter	KNC1605J15	1
Phönix	Kakaobutter	27121	1
Caelo	Kakaobutter	15246102	4
Caelo	Kakaobutter	15088903	1
AHD	Kakaobutter	14348906	1
Caelo	Kakaobutter	14348909	2
Caelo	Kakaobutter	16049201	2
Caelo	Kakaobutter	16062604	1
Caelo	Kakaobutter	16049209	2
Caelo	Kakaobutter	16316501	4
L12	Kakaobutter	16316508	1
Caelo	Kakaobutter	16316508	19
Caelo	Kakaobutter	16316503	6
Caelo	Kakaobutter	16316509	5
Caelo	Kakaobutter	163116508	1
Euro OTC	Kakaobutter	16316508	1
Caelo	Kakaobutter	17055902	9
Sanacorp	Kakaobutter	17055908	3
Caelo	Kakaobutter	17055907	12
Caelo	Kakaobutter	17055905	1
Caelo	Kakaobutter	17055908	5
Caelo	Kakaobutter	170555901	1
Sanacorp	Kakaobutter	170559908	1
Caelo	Kakaobutter	17055913	1
Caelo	Kakaobutter	17314902	16
Spinnrad	Kakaobutter	1017300203	1
Caelo	Kakaobutter	17314901	1
Bombastus	Kakaobutter	17314901	1
Caelo	Kakaobutter	18135101	1
Caelo	Kakaobutter	18135102	2
Sanacorp	Kakaobutter	17314902	1
Caelo	Kakaobutter	18135106	2
Sanacorp	Kakaobutter	18135106	3
Caelo	Kakaobutter	18135107	1
Gatt-Koller	Kakaobutter	1803838	1
Caelo	Kakaobutter	18135112	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Kakaobutter	18254402	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109623	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caesar&Loretz GmbH D-40…	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caelo	Hartfett, pastilliert		1
Noweda	Hartfett, pastilliert	11345909	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345905	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345918	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	12111204	1
Fargon	Hartfett, pastilliert	41319264	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345904	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	24011302	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158104	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	1135917	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345917	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158813	1
Caesar & Loretz GmbH D-…	Hartfett, pastilliert	12158104	1
Purren Apotheke	Hartfett, pastilliert	10I03-N08	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12I04-N11	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158109	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	273759	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158115	6
Fagron	Hartfett, pastilliert	12158115	2
Gehe	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158114	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	7101304	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13D10-N06	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243301	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	13243403	1
AHD	Hartfett, pastilliert	277212	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243403	7
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Hartfett, pastilliert	13243403	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	90915429	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	277212	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243416	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Phytocomm	Hartfett, pastilliert	209314	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243409	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243411	3
China Medica	Hartfett, pastilliert	3244303	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126203	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243412	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243420	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243418	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	12G04-N18	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243419	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	17041401	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126205	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126204	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158119	1
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	14126203	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	287287	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126202	4
Fagron	Hartfett, pastilliert	13243301	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15111402	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	1412602	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126210	3
Caesar/Noweda	Hartfett, pastilliert	14126203	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14G03-B03-296731	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126216	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126217	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	16021503	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126218	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338703	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338707	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	293848	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338705	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338704	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338711	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	20071501	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06-303380	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06	4
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06-308708	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338708	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185002	14
sanacorp	Hartfett, pastilliert	14338703	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185003	11
Cae4lo	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338706	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185005	12
Rondell Apotheke	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185009	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	1518505	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185007	2
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	15185005	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027801	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027802	7
Bombastus	Hartfett, pastilliert	302709	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274201	9
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027806	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274205	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	8041710	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274203	9
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	4
Phönix	Hartfett, pastilliert	16274203	1
GEHE	Hartfett, pastilliert	16274203	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	170921AS/16274208	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274208	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107301	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	27101703	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	606469	1
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	17107304	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	16H01-B03-334976	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107306	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	308559	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107304	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	17107304	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307602	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307601	13
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18000346	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	8051810	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307604	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	29061803	1
Caesar Loretz Gmbh	Hartfett, pastilliert	17307602	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147901	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	18040401	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147902	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147908	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18040401	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	11220208	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153003	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153004	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153010	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153019	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014604	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099006	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411302	2
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD1	1
Gehe	Natriumdodecylsulfat	14127404	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411304	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127406	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127411	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14283904	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	26031508	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14224206	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15095404	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD6	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15119907	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344505	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344511	1
Ichthyol/Phönix	Natriumdodecylsulfat	15344510	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344515	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344510	5
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229206	4
Fagron	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
GEHE	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229213	2
Intern Drogen	Natriumdodecylsulfat	216991080	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229217	4
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229209	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229218	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095504	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229220	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095511	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumdodecylsulfat	17095504	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18045202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	30101202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12095101	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111201	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	3042012M1	1
Noweda	Paraffin, mikrokristallin	12266304	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12355001	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274303	5
Phönix	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307110	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307108	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	52622395	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	2
L12	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412808	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	16000911	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1136206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363220	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252205	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363205	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252211	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109203	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252221	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109213	6
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109214	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11021202	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109221	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109218	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	4
Unisan	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390406	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390403	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14126202	1
Euro OTC	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286503	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286504	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286502	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	2
Phoenix goettingen 09.05	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286511	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	123654	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390408	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1523002	1
Bombastus	Hartparaffin, Plätzchen	293848	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	152320004	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295405	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232001	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295406	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	3
Cealo/AHD	Hartparaffin, Plätzchen	15295411	2
Phoenix	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295414	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295407	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000903	2
GEHE	Hartparaffin, Plätzchen	15295409	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	302709	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000910	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000911	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000912	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000922	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000921	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	3
Gehe	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
HCK	Hartparaffin, Plätzchen	16277705	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277706	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277705	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277710	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245602	6
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17107304	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	10
Jenne	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245604	1
Kehr	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	6
L30	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Caesar & Loretz	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070112	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070118	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	26071201	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12082901	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	10068402	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018208	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018215	1
Anzag	Cetylpalmitat 15	12018208	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	11042019	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228808	3
Fagron	Cetylpalmitat 15	12C27-N07	2
Gehe	Cetylpalmitat 15	8209646	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1228808	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12228801	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	12228808	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228818	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331919	2
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905	3
Alliance Healthcare	Cetylpalmitat 15	13131905	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	122228801/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131911	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131906	7
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	3012U01241	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	30101301	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	10068410	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131914	4
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD12	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1313190	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	13131906	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295910	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	10
Phönix	Cetylpalmitat 15	13295919	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060705	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060709	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060706	6
Phoenix	Cetylpalmitat 15	14060705	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	13295909	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295921	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213705	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213709	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	11021502	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD13	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213710	2
Caesar u Loretz	Cetylpalmitat 15	14213710	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14041505	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351602	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351601	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351612	14
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	4
Fargon/Alliance HC	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213706	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351609	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	142137710	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301701	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
coelo/Sana	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351614	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301704	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301709	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351607	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15632	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	15301701	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301705	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053803	9
Alliance H.	Cetylpalmitat 15	15301709	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301711	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301708	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053805	2
Caelo	Cetylpalmitat 15		2
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	160419C	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053804	1
Fischer/Phönix	Cetylpalmitat 15	15301711	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053811	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186805	17
L10	Cetylpalmitat 15	16053811	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186809	7
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	28041731	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186806	1
L10	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043504	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164005	15
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164007	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164004	9
Caesar & Lorenz GmbH	Cetylpalmitat 15	17043504	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043509	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271506	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271505	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271504	5
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	17164005	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271502	5
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	4917I-01242	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	17164005	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149902	1
L30	Cetylpalmitat 15	17271505	1
L12	Cetylpalmitat 15	18149904	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149904	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	19121803	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	18149904	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18273704	2
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-322726	1
Noweda	Hartfett W35	16027801	1
Fagron	Hartfett W35	3914E-02328	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324217	1
Bombastus	Hartfett W35	302709	2
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	2
Caelo	Hartfett W35	16274201	1
Caelo	Hartfett W35	16027805	1
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	1
Phoenix	Hartfett W35	16k08-b10-332763	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-322727	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-332763	2
Caelo	Hartfett W35	16K08-B10	1
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-339077	3
Euro OTC	Hartfett W35	17K09B03343780	1
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-348770	3
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-346709	1
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-351980	1
Fagron	Hartfett W35	17k09-b03-351980	1
Kehr	Hartfett W35	17K09-B03-351980	1
Caelo	Hartfett W35	18147901	1

- 90 672 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 174 Chargen von 689 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachse / Fette* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1827	0	106 422
Typ B	0	1005	8	109 975
Typ C	0	2175	62	90 672

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,6716 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,2103 % (> 98,9141 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,2284 % (> 97,0943 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22244	23511	6,43	25,45
22956	23511	12,53	24,73
21731	22349	1,80	24,99
22352	20986	6,67	37,51
23242	24715	6,29	38,48
23278	23278	0,00	35,38
21433	23511	2,52	24,44
22245	23511	3,94	23,42
23511	23511	0,00	24,21
20986	20986	0,00	39,90
21482	24813	5,89	56,40
22348	23067	4,49	43,82
23067	23067	0,00	49,67
21682	21682	0,00	21,64
23707	23067	3,92	57,09
21766	22330	1,86	22,62
24813	24813	0,00	57,91
22330	22330	0,00	22,93
21880	21880	0,00	42,53
22338	21880	2,84	43,13
23601	21880	2,43	40,10
24720	24720	0,00	26,68
24716	24716	0,00	35,55
20865	20865	0,00	28,36
21875	23639	3,71	25,34
21984	21984	0,00	26,63
22325	21984	2,79	26,12
22486	22486	0,00	25,31
23560	23817	3,74	26,24
23639	23639	0,00	24,89
23817	23817	0,00	24,70
21067	22479	5,31	43,60
22479	22479	0,00	43,62
23565	22479	17,67	44,87
23705	22479	17,95	46,09
21483	21483	0,00	19,66
24715	24715	0,00	34,85
22349	22349	0,00	25,42

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 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Weinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20014-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weinsäure; Acidum tartaricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Weinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weinsäure	15130201	22383	60	20150416
Caelo	Weinsäure	15164001	22384	60	1704461
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391	60	1711509

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	22501	40	20140827
Caelo	Weinsäure	161468	22613	40	20160607*
Euro OTC	Weinsäure	1907022	24806	40	20190813*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 949 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Weinsäure*.

- 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	Weinsäure	13217803	21457	60
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-322976	23527	40
Caelo	Weinsäure	181212	24015	40

- 110 848 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 223 Spektren von 115 *Apo-Ident*-Kunden aus 125 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 120 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Weinsäure		1
Spangropharm	Weinsäure	10073111	1
apomix	Weinsäure	1111	1
Fagron	Weinsäure	1106211053	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N06	1
Phönix	Weinsäure	11e24-n06	1
Caelo	Weinsäure	12044101	2
Caelo	Weinsäure	10180708	2
Caelo	Weinsäure	11169406	2
Caelo	Weinsäure	11k10-n07	1
Caelo	Weinsäure	1169406	1
Caelo	Weinsäure	12044103	4
Fagron	Weinsäure	20151112-2	1
Caelo	Weinsäure	10180713	2
Caelo	Weinsäure		1
Caelo	Weinsäure	10199713	1
Fagron	Weinsäure	xxxxxxx	1
Phoenix	Weinsäure	12044115	1
Noweda/ Fischar	Weinsäure	702061	1
Gehe	Weinsäure	7284696	1
Fagron	Weinsäure	12F18-No2	1
Fagron	Weinsäure	12F18-N02	1
Caelo	Weinsäure	12044102	3
Fagron	Weinsäure	2513M01053	1
Fagron	Weinsäure	12K16-N02	1
Caelo	Weinsäure	1204102	1
Fagron	Weinsäure	12131	2
Caelo	Weinsäure	12286903	2
Caelo	Weinsäure	10180714	1
Fagron	Weinsäure	13B15-N01	8
Caesar & Loretz/ Noweda	Weinsäure	12044103	1
Caelo	Weinsäure	12044119	3
Fagron	Weinsäure	12H02-N07	3
Caelo	Weinsäure	4110N-01053	1
Phoenix	Weinsäure	12Ho2-N07	1
Fagron	Weinsäure	13B15N01	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N060752/764	1
Caelo	Weinsäure	12286906	4
Caelo	Weinsäure	12H02-n07	1
Caelo	Weinsäure	9494239	1
canea, anzag	Weinsäure	12286906	1
Caelo	Weinsäure	12240415	1
Caelo	Weinsäure	12240402	1
Fragon/Sanacorp	Weinsäure	13G03-N14	2
Caelo	Weinsäure	13B15-N01	2
Gehe	Weinsäure	703061	1
Caelo	Weinsäure	12286904	2
Phönix	Weinsäure	12286904	1
Caelo	Weinsäure	12240413	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Weinsäure	13116308	1
Caelo	Weinsäure	13116307	1
Caelo	Weinsäure	12286911	1
Caelo	Weinsäure	13116308	2
Phoenix	Weinsäure	12K29B01	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	1
Caelo	Weinsäure	13116306	1
Fagron	Weinsäure	2414E1053	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285488	2
Caelo	Weinsäure	12286924	1
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	12H02-N07	1
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	13G03-N14	2
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	2
Gehe	Weinsäure	1325-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	12K29-B01-285247	1
Gatt-Koller / Phoenix	Weinsäure	3334/08131514	1
schubert / Phoenix	Weinsäure	1014PLV-755	1
Fagron	Weinsäure	12225	1
Caelo	Weinsäure	17091402	1
Caelo	Weinsäure	13217807	1
Caelo	Weinsäure	12286932	1
Caelo	Weinsäure	12286934	1
Caelo	Weinsäure	14054521	1
Caelo	Weinsäure	13217806	2
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285487	1
Klenk	Weinsäure	13405	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294094	3
Caelo	Weinsäure	12286939	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	1
Caelo	Weinsäure	14186213	4
Fischar/Phönix	Weinsäure	704021	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294095	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294093	1
Phönix Gotha	Weinsäure	704021	1
Caelo	Weinsäure	15045304	1
Fischar	Weinsäure	704061	2
Fagron	Weinsäure	15045303	1
Caelo	Weinsäure	15164001	4
Caelo	Weinsäure	15130201	6
Fagron	Weinsäure	14186212	1
Caelo	Weinsäure	15045303	1
Caelo	Weinsäure	15130205	2
Caelo	Weinsäure	151302	1
Caelo	Weinsäure	15164002	3
Otto Fischar	Weinsäure	705061	2
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	3
Beiersdorf AG	Weinsäure	11G19-N08	1
Caelo	Weinsäure	15164008	3
Caelo	Weinsäure	13I25-B01-294093	1
Distillerie Mazzari/Far…	Weinsäure	13405	1
Caelo	Weinsäure	15164010	1
Caelo	Weinsäure	15130207	1
Caelo	Weinsäure	15130206	1
Caelo	Weinsäure	15349101	3
Fischar	Weinsäure	705061	1
Caelo	Weinsäure	14G07-B02-308555	1
Caelo	Weinsäure	15349109	4
Otto Fischer GmbH	Weinsäure	705061	1
Caelo	Weinsäure	15349105	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Weinsäure	702265	1
Gehe/Fischer	Weinsäure	706061	1
Caelo	Weinsäure	15349106	2
Caelo	Weinsäure	9041703	1
Fagron	Weinsäure	14519	1
Gehe	Weinsäure	16146806	1
L12	Weinsäure	14G07-B02-308555	1
Fagron	Weinsäure	14G07-B02	1
Caelo	Weinsäure	15349102	2
Fagron	Weinsäure	13I25-B01	1
Caelo	Weinsäure	16260404	5
Caelo	Weinsäure	16260403	2
Fagron	Weinsäure	13/25-B01	1
Caelo	Weinsäure	16146806	2
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294094	1
Caelo	Weinsäure	15349110	2
Gehe/Henry Lamotte	Weinsäure	17/12	1
Fagron	Weinsäure	13G03-N14	1
Caelo	Weinsäure	16260406	3
Caelo	Weinsäure	16260405	1
Caelo	Weinsäure	8051809	1
Sanacorp WE: 19.0518 EK...	Weinsäure	16260406	1
Fagron	Weinsäure	14G07-802	1
Caelo	Weinsäure	17347104	2
Euro OTC	Weinsäure	1604046-02	1
Caelo	Weinsäure	17347103	3
Fischar/Gehe	Weinsäure	705061	1
Sanacorp	Weinsäure	17347104	1
Caelo	Weinsäure	17337505	1
Caelo	Weinsäure	17337504	1
Caelo	Weinsäure	18121208	1
Caelo	Weinsäure	18121210	1
Caelo	Weinsäure	18121201	1
Caelo	Weinsäure	1812104	1
Caelo	Weinsäure	18121211	1

- 92 686 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 706 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	107 949
Typ B	0	140	0	110 848
Typ C	0	217	6	92 686

Die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	97,3094 % (> 95,9641 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22613	22613	0,00	17,16
22384	22384	0,00	13,67
22391	22391	0,00	13,95
22501	22391	2,48	15,84
22383	22613	4,21	15,59
24806	24806	0,00	14,91

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wollwachsalkohole**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20495-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole; Alcoholes adipis lanae; Alcoholes lanae; Wollwachsalkohole (pestizidarm)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Wollwachsalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	21520	40	1412037
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22328	60	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22329	60	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	163530	23098	40	20161223*
Caelo	Wollwachsalkohole	191275	24722	40	20190606*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Wollwachsalkohole*.

- 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	Wollwachsalkohole	173160	23972	40
Caelo	Wollwachsalkohole	181619	24165	40

- 110 908 Spektren aus insgesamt 2259 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	13083906	2
Caelo	Wollwachsalkohole	12340505	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13083912	1
Caelo	Wollwachsalkohole	11011401	1
Cealo/ Noweda	Wollwachsalkohole	13380601	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	1
Caelo	Wollwachsalkohole	23101408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	4/2015	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13226408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	14262501	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304505	2
Caelo	Wollwachsalkohole	13071502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	17169701	3
Fagron	Wollwachsalkohole	16235702	1
Caelo	Wollwachsalkohole	6111801	1
Caelo	Wollwachsalkohole	18092502	2

- 92 887 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 813 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachsalkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	80	0	110 908
Typ C	0	22	0	92 887

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 72,7273 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24722	24722	0,00	52,43
21520	21520	0,00	49,83
22328	22328	0,00	49,46
22329	22329	0,00	50,16
23098	23098	0,00	49,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xylitol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20994-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xylitol; Xylit; Xylitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Xylitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754	60	AR-15-FG-008046-01
Caelo	Xylitol	14068206	21755	60	20140317
Caelo	Xylitol	15135405	22248	60	20150417
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254	60	20140919
Caelo	Xylitol	15135405	22579	40	20150417

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 107 969 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Xylitol*.
- 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	Xylitol	15388101	22578	40
Caelo	Xylitol	163174	23061	40
Caelo	Xylitol	181133	24041	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Xylitol	13H28-N10	2
Caelo	Xylitol	5112I-02787	1
Caelo	Xylitol	13230305	1
Caelo	Xylitol	13230302	1
Caelo	Xylitol	12240612	1
Caelo	Xylitol	13230309	1
Caelo	Xylitol	14061401	1
Fagron	Xylitol	13/23-N06	1
Caelo	Xylitol	13230315	1
Fagron	Xylitol	13H28N10	1
Caelo	Xylitol	14068206	1
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	2
Caelo	Xylitol	3314M-02787	1
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	2
Fagron	Xylitol	12J25-N06	2
Fagron	Xylitol	16c14-B02-320887	1
Caelo	Xylitol	15388104	2
Caelo	Xylitol	18045302	4
Caelo	Xylitol	16317401	1
Caelo	Xylitol	18113304	1

- 92 881 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 809 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	28	0	92 881

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 78,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21754	21754	0,00	35,97
21755	21754	7,43	30,16
22248	21754	7,41	30,20
22254	21754	2,92	34,13
22579	21754	6,20	30,82

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xylometazolinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20025-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xylometazolinhydrochlorid; Xylometazolini hydrochloridum; Xylometazolinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Xylometazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylometazolinhyd…	`13344901`	`21516`	60	`1501655`
Caelo	Xylometazolinhyd…	`13344901`	`21517`	60	`20131119`
Fagron	Xylometazolinhyd…	`13I18-B03-295481`	`21722`	60	`AR-15-FG-007785-01`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylometazolinhyd…	14K19-B05-305006	21927	60	20141128
Caelo	Xylometazolinhyd…	16074211	23246	40	20160318
Fagron	Xylometazolinhyd…	14K19-B05-305006	21927SI	60	20141128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 107 909 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

- 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	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517SI	60
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074211	23246SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832SI	40

- 110 648 Spektren aus insgesamt 2257 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 121 Spektren von 82 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolin-hydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118821	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	24111202	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12G31-N01	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12027906	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287201	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9276404	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	10118802	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	8
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	1
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	12027911	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	7
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287204	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9278404	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287212	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287213	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13E06-N11	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I09-N02	1
Celoa vdL	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344908	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	2031502	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171205	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	1318-B03-295479	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	153037907	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	4
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292803	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037910	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292804	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037912	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292811	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074201	3
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	10416XMHC	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292812	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074205	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074216	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160740209	1
GEHE	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074217	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160742095416	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1703902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073909	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	181102181	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073905	6
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	23051820	1
Nachprüfung	Xylometazolinhydrochlorid	4317E-03337	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345707	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345706	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345708	1

- 92 788 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 776 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylometazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	107 909
Typ B	0	340	0	110 648
Typ C	0	119	2	92 788

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	98,3471 % (> 95,8678 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21516	21516	0,00	45,62
21517	21516	3,94	46,92
21722	21722	0,00	48,25
21927	21722	5,25	48,63
23246	21722	3,74	48,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xylose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20517-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xylose; Xylosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Xylose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylose	14218902	21606	60	AR-14-FG-013086-01
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763	60	20140407
Caelo	Xylose	17160902	23413	40	20170704
Fagron	Xylose	16A25-B05-328261	23524	40	20160215

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 049 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Xylose*.
- 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	Xylose	13133402	20868	40
Caelo	Xylose	162064	22758	40
Caelo	Xylose	171609	23656	40
Caelo	Xylose	173188	23849	40
Caelo	Xylose	190499	24527	40

- 110 788 Spektren aus insgesamt 2256 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	12120101	1
Caelo	Xylose	13133404	2
Caelo	Xylose	13133414	3
Caelo	Xylose	13133410	1
Fagron	Xylose	13133415	1
Falcento	Xylose	2013051801	1
Fagron	Xylose	80414PJK01	1
Eigenherstellung	Xylose	80414HJK01	1
Phoenix 20.06.2014	Xylose	13A31-B04-292396	1
Phoenix Goettin	Xylose	13133422	1
Fagron	Xylose	10121401	1
Caelo	Xylose	11031501	1
Fagron	Xylose	28111405	1
Caelo	Xylose	16002302	2
Caelo	Xylose	5031501	1
Fagron	Xylose	14E-B03300658	1
Ebert & Jacobi 12.07...	Xylose	16002301	2
Caelo	Xylose	16002301	1
Caelo	Xylose	16206405	1
Caelo	Xylose	16002309	1
Euro OTC	Xylose		1
Caelo	Xylose	17160905	1
Caelo	Xylose	17160902	1

- 92 881 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 807 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 049
Typ B	0	200	0	110 788
Typ C	0	28	0	92 881

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	100,0000 % (> 78,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21606	21606	0,00	57,82
21763	21606	14,24	58,03
23413	21606	13,16	58,21
23524	21606	14,01	58,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zinkacetat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20398-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zinci acetas dihydricus; Zincum aceticum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Zinkacetat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	15383301	22728	40	20151127
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	153833	23030	40	20151127*
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	170204	23031	40	20170126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Zinkacetat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	23514	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	170204	23637	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	182046	24213	40

- 110 868 Spektren aus insgesamt 2258 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134803	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134801	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316401	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316404	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316405	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160804	1
phönix	Zinkacetat-Dihydrat	15383301	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160801	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383306	3
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383304	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17197601	5
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383308	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	18204604	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17365807	1

- 92 880 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 812 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkacetat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 129
Typ B	0	120	0	110 868
Typ C	0	16	13	92 880

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	55,1724 % (> 44,8276 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22728	23030	2,93	46,47
23030	23030	0,00	48,22
23031	23031	0,00	45,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zinkgluconat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	20379-2019-12-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkgluconat; Zinci gluconas; Zincum gluconicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *Zinkgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709	60	20140902
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882	60	20150827*
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035	22513	40	20160427*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkgluconat	170165	23034	40	20170125*
Caelo	Zinkgluconat	170951	23292	40	20170518*
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	24150	40	20180725*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 107 969 Spektren aus insgesamt 1896 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Zinkgluconat	161788	22619	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018	22700	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1701017	22994	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1706009	23544	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004	23730	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1810014	24347	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1902017	24635	40

- 110 708 Spektren aus insgesamt 2254 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 225 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	1312010-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1405011-01	1
Caelo	Zinkgluconat	16178801	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018-01	4
Fagron	Zinkgluconat	14J30-B06-300520	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018-02	36
Euro OTC	Zinkgluconat	1701017-01	31
Caelo	Zinkgluconat	17016502	2
Euro OTC	Zinkgluconat	27061711	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1706009-01	66
Caelo	Zinkgluconat	17095103	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004-01	27
Euro OTC	Zinkgluconat	1709012-0103707875	1
Euro OTC	Zinkgluconat	170901201	9
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019-01	14
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	1
KOKO Gmbh	Zinkgluconat	1810014-01	28

- 92 684 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 813 Chargen von 697 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkgluconat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	107 969
Typ B	0	280	0	110 708
Typ C	0	225	0	92 684

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 97,3333 %)

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
21709	23292	5,51	20,28
21882	21882	0,00	26,54
23034	23034	0,00	24,41
23292	23292	0,00	23,76
22513	22513	0,00	26,26
24150	24150	0,00	19,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**5-Aminolevulinsäurehydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	05.12.2019
Berichtsnummer	`20371-2019-12-05`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

5-Aminolevulinsäurehydrochlorid; 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid; Acidi aminolevulinici hydrochloridum; Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	*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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Aminolevulinsä…	`13K27-N02`	`21339`	40	`20131125`
Caelo	5-Aminolevulinsä…	`16357904`	`23208`	40	`1707616`

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Aminolevulinsä…	17A12-B07-332960	23403	40	20170131
Fagron	5-Aminolevulinsä…	17A12-B07-332960	23404	40	20170131
Caelo	5-Aminolevulinsä…	16357904	23747	40	20170324
Caelo	5-Aminolevulinsä…	190219	24733	40	20190312*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 312 146 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 108 009 Spektren aus insgesamt 1898 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05-347714	24099	40

- 110 948 Spektren aus insgesamt 2260 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 57 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12c23-n05	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	11355616	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12093205	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12H20-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13C19-N05	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12K26-N05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	11I30-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	7447	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12093208	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13J29-N03	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13017402	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13H13-N07	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13K27-N02	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13017403	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13K27-N02	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14145003	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14145007	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14K04-B01-297971	2
	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13C-19-N07	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14K13-B01	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14145011	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15254803	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15C06-B02-305245	1
Caeolo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15254803	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02-318406	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15J23-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02-316734	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02-317459	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16I12-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15J23-B06-314284	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16G27-B10	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17A12-B07-331745	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17A12-B07-331744	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B06337165	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B06-337164	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B05-338204	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16K17-B09-328197	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	1701-b05-342090	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17122-B02-343410	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17/22-B02-342555	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17L18-B05-344673	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05-347714	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18G13-B06	1

- 92 852 Spektren von 645 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 786 Chargen von 697 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 009
Typ B	0	40	0	110 948
Typ C	0	55	2	92 852

Die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8864 %)	96,4912 % (> 91,2281 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24733	24733	0,00	91,63
21339	23208	17,16	89,13
23208	23208	0,00	91,43
23403	23208	13,05	79,87
23404	23208	10,99	80,97
23747	23208	3,95	89,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (*Typ A*)

In die Generierung des chemometrischen Modells gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 181 Chargen. Daran wurden 9051 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Auropure Life…	Amygdalin, Bitte…	PA02099-17102131	40	beim Lieferant
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	60	0814J-03361
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	60	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Codeinphosphat-H…	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H…	13071504	60	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H…	15350703	60	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H…	15350703	60	1316R-01279
Caelo	Dihydrocodeinhyd…	15295901	60	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd…	12142506	60	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd…	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd…	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd…	13267601	60	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd…	15295901	60	1316Q-03065
Caelo	Eberwurzel	12232802	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischwurzel, g…	13214804	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidelbeeren, ge…	10265602	40	nicht erforderlich
Caelo	Heublume	12317104	40	nicht erforderlich
Caelo	Hydromorphonhydr…	15393602	60	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr…	15393602	60	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr…	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr…	13267702	60	0914A-01334
Caelo	Indische Flohsam…	13238005	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc…	11325715	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	12337605	40	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl…	12344818	60	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochl…	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochl…	15244715	60	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl…	15244715	60	1516A-02949
Caelo	Midazolamhydroch…	15224602	60	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch…	12215811	60	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch…	15224602	60	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch…	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Morphinhydrochlo…	13349505	60	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo…	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo…	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo…	15439404	60	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo…	15439404	60	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo…	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlo…	13125207	60	0914E-01879
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	31	0914E-07776
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	60	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	60	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Phenobarbital	12173202	60	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Schwarze Senfsam...	12350204	80	1403711
Caelo	Siam-Benzoe	12321312	40	zu erfassen
Caelo	Süßholzwurzel, g...	11351911	40	nicht erforderlich
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	AR-15-FG-007678-01
Caelo	Tang, geschn.	15418801	60	AR-17-FG-007505-01
Caelo	Veilchenwurzel	11026705	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren,...	13367302	40	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartewurzel, ...	11374504	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkstearat	180628	40	20180322*
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	60	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	60	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE11060069	40	beim Lieferant
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1905017	40	20190709*
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1705007	40	20170601*
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1205027	40	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1302017-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Praziquantel	1908004	40	20190830*
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	60	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	60	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	60	0814I-01278
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	60	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	60	AR-16-FG-004648-01
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	60	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	60	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	60	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Hydrocortisonbut…	15J12-B03-322394	40	nicht erforderlich
Fagron	Hydromorphonhydr…	13I25-N05	60	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr…	13I25-N05	60	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr…	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydr…	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr…	13E16-N02	60	0914B-01334
Fagron	Methadonhydrochl…	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl…	13J24-B06	60	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochl…	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl…	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochl…	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Midazolam	13K05-N01	60	0914E-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Fagron	Midazolamhydroch…	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	13E22-N09	60	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	15H04-B03-314396	40	1917R-03538
Fagron	Morphinhydrochlo…	13G08-N04	60	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlo…	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlo…	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo…	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	60	0914G-07776
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Flora Apothek…	Amygdalin	13121802	40	1405619
Flora Apothek…	Calciumcolaminph…	14384	40	beim Lieferant
Flora Apothek…	Glycyrrhizinsäure	10588	40	beim Lieferant
Galke	Süßholzwurzel, g…	22728	40	beim Lieferant
Klenk	Heublume	1400A130304	40	nicht erforderlich
Klenk	Tormentillwurzel…	6911B141114	60	AR-15-FG-014020-01
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte…	BAE150902	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte…	BAE150902	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Dimercaptobernst…	20170210	40	beim Lieferant
Sigma-Aldrich	Betamethasonacetat	LRAA8500	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Betamethasondihy…	MKBS9676V	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Diclofenac-Kalium	D1039990	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Fenticonazolnitrat	1.3	40	nicht erforderlich
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	60	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Calciumcolaminph…	33299	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph…	66606	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	60	0814K-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Codeinphosphat-H…	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-H…	67038	60	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-H…	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd…	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd…	67035	60	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd…	067052	40	2017D-03065

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	60	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	60	0914H-02949
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	36985	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	46816	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	80919	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	60	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	60	0914F-01040
Yino Pharma	Chondroitinsulfa...	YN010511806006	40	nicht erforderlich

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 892 Chargen. Daran wurden 39 205 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
abcr GmbH	Amygdalin	1310579	40	beim Lieferant
abcr GmbH	Amygdalin	1310927	40	beim Lieferant
abcr GmbH	Dimercaptobernst…	1005874	39	beim Lieferant
abcr GmbH	Glycyrrhizinsäure	1222024	40	beim Lieferant
AppliChem	Papain	1G000215	40	1407433
Audor	Chlorprothixenhy…	AP05061117C	40	1810394
Audor	Chlorprothixenhy…	AP04120418C	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	AR-16-FG-014225-01
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	AR-16-FG-008733-01
Audor	Fluconazol	APAFLNC0217023F	40	nicht erforderlich
Auropure Life…	Amygdalin, Bitte…	PA02099-160822	30	beim Lieferant
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	60	AR-15-FG-008161-01
Bombastus	Maisgriffel, ges…	274920	40	nicht erforderlich
Caelo	Afrikanisches Ro…	12049604	40	nicht erforderlich
Caelo	Alantwurzel, ges…	12113303	40	nicht erforderlich
Caelo	Alpenfrauenmante…	12147201	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumkaliums…	12144605	40	beim Lieferant
Caelo	Aluminiumoxid, w…	12163019	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumoxid, w…	13119121	40	nicht erforderlich
Caelo	Amfetaminsulfat	18186907	40	1919M-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	18186907	40	1919M-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	40	nicht erforderlich
Caelo	Ammoniumhydrogen…	182108	40	20180926*
Caelo	Angelikawurzel	12168701	40	zu erfassen
Caelo	Angelikawurzel	12080404	40	1403053
Caelo	Angelikawurzel	12080409	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis	13333903	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis	11370301	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, gepulvert	11306203	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, zerstossen	13357101	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, zerstossen	12111301	40	nicht erforderlich
Caelo	Apfelstücke, ges…	11229807	60	beim Lieferant
Caelo	Arnikablüten	11259801	40	nicht erforderlich
Caelo	Arnikablüten	11285702	40	nicht erforderlich
Caelo	Artischockenblät…	12173302	40	nicht erforderlich
Caelo	Artischockenblät…	13310707	40	nicht erforderlich
Caelo	Badekamille	12115805	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldrianwurzel, …	12138008	40	1508496
Caelo	Baldrianwurzel, …	13113204	60	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, …	12138005	40	1403809
Caelo	Baldrianwurzel, …	12033809	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bärentraubenblät…	12186502	40	nicht erforderlich
Caelo	Bariumsulfat	171113	40	20170509*
Caelo	Bärlauchkraut, g…	13072801	40	nicht erforderlich
Caelo	Bärlauchkraut, g…	12380801	40	1404538
Caelo	Basilikumkraut, …	12066404	50	nicht erforderlich
Caelo	Beifußkraut, ges…	12016705	40	nicht erforderlich
Caelo	Benediktenkraut,…	12038203	40	nicht erforderlich
Caelo	Bentonit	12237603	40	nicht erforderlich
Caelo	Benzalkoniumchlo…	16171603	40	nicht erforderlich
Caelo	Berberitzenrinde…	12112601	40	nicht erforderlich
Caelo	Betonienkraut, g…	12007205	40	nicht erforderlich
Caelo	Betonienkraut, g…	12007205	60	nicht erforderlich
Caelo	Bibergeil, gepul…	13410403	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibergeil, gepul…	12137409	40	1402590
Caelo	Bibergeil, gepul…	13410403	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	12027407	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	12024406	40	nicht erforderlich
Caelo	Bimssteinpulver	180533	40	20180222*
Caelo	Birkenblätter, g…	12193105	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittere Mandeln	13220401	40	1406296
Caelo	Bitterer Fenchel	161603	60	20160718*
Caelo	Bitterer Fenchel	14376403	60	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	13413702	40	1412549
Caelo	Bitterer Fenchel	12094708	40	zu erfassen
Caelo	Bitterer Fenchel	17020610	40	1708048
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterkleeblätte…	12226101	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittersüße Nacht…	10375602	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittersüße Nacht…	13254305	40	nicht erforderlich
Caelo	Blasser-Sonnenhu…	14120602	40	nicht erforderlich
Caelo	Blasser-Sonnenhu…	12244501	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen	11313204	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen, …	15308704	60	AR-17-FG-006625-01
Caelo	Bockshornsamen, …	12149605	40	nicht erforderlich
Caelo	Bohnenhülsen, ge…	11030601	50	nicht erforderlich
Caelo	Boldoblätter, ge…	13367904	40	nicht erforderlich
Caelo	Borretschkraut, …	11206712	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselblätt…	12184702	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselsamen	13387110	40	1410300
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	40	1402203
Caelo	Brennnesselsamen	11126211	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselwurze…	11254903	40	nicht erforderlich
Caelo	Brombeerblätter,…	11030707	40	nicht erforderlich
Caelo	Bruchkraut, gesc…	13007505	40	1403462
Caelo	Bruchkraut, gesc…	14005309	60	nicht erforderlich
Caelo	Buccoblätter	12034903	40	nicht erforderlich
Caelo	Buprenorphinhydr…	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	12172908	60	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	16143001	40	1919M-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	16143001	40	1919M-07774
Caelo	Buprenorphinhydr…	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Calciumchlorid-D…	182411	35	20181022*
Caelo	Calciumhydrogenp…	181117	40	20180528*
Caelo	Calciumoxid	182244	39	20181106*
Caelo	Calciumsulfat-Di…	163363	40	20161214*
Caelo	Calciumsulfat-He…	153451	30	20151103*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Campecheholz	11074105	40	beim Lieferant
Caelo	Carbachol	11150302	31	1401147
Caelo	Carnaubawachs	170903	40	20170512*
Caelo	Carnaubawachs	183330	40	20190114*
Caelo	Chinarinde, gesc...	13031007	40	nicht erforderlich
Caelo	Chinarinde, gesc...	11238512	40	1403463
Caelo	Chinarinde, gesc...	14009304	40	AR-15-FG-007677-01
Caelo	Chinarinde, gesc...	15301903	60	AR-17-FG-007831-01
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237901	40	zu erfassen
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281112	40	nicht erforderlich
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237903	40	nicht erforderlich
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	40	1919M-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	40	1919M-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Codeinphosphat-H...	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	18187906	40	1919M-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	18187906	40	1919M-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Curcumawurzelsto...	12136503	40	1405295
Caelo	Curcumawurzelsto...	13360202	40	1411363
Caelo	Curcumawurzelsto...	11160403	60	nicht erforderlich
Caelo	Damianablätter, ...	11026608	40	nicht erforderlich
Caelo	D-Campher	162354	40	20160809*
Caelo	D-Campher	190097	40	20190124*
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	18115205	40	1919M-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	18115205	40	1919M-03065
Caelo	Dillfrüchte	12342906	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillfrüchte	12289901	40	1403464
Caelo	Dillfrüchte	14018705	60	zu erfassen
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007610	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295107	40	zu erfassen
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007602	40	1402204
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295103	40	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	80	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	14110802	60	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	40	zu erfassen
Caelo	Diptamwurzel, ge...	10189103	40	nicht erforderlich
Caelo	Eberwurzel	12163702	40	nicht erforderlich
Caelo	Echtes Labkraut,...	11265103	40	nicht erforderlich
Caelo	Efeublätter, ges...	11229505	40	nicht erforderlich
Caelo	Efeublätter, ges...	13276304	40	nicht erforderlich
Caelo	Ehrenpreiskraut,...	12162503	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischblätter, ...	12328206	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischwurzel, g...	11101905	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, gep...	11235004	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	13360306	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348617	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	11351207	40	1403492
Caelo	Eisen(II)-sulfat...	11340509	40	1401568
Caelo	Eisen(III)-chlor...	12354703	40	1401391
Caelo	Eisen(III)-sulfa...	170991	40	20170523*
Caelo	Eisenkraut, gesc...	12187602	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007106	40	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007103	50	1403630
Caelo	Enzianwurzel, ge...	13410503	40	1508394
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12244603	40	nicht erforderlich
Caelo	Erdbeerblätter, ...	11117903	40	nicht erforderlich
Caelo	Erdrauchkraut, g...	12103402	40	nicht erforderlich
Caelo	Erwachsenenlakritz	14050601	60	nicht erforderlich
Caelo	Erwachsenenlakritz	13068904	40	nicht erforderlich
Caelo	Erwachsenenlakritz	13180904	60	zu erfassen
Caelo	Eschenblätter, g...	11031303	40	nicht erforderlich
Caelo	Eucalyptusblätte...	11307706	40	nicht erforderlich
Caelo	Faulbaumrinde, g...	12185901	40	nicht erforderlich
Caelo	Flohsamen	13305903	40	zu erfassen
Caelo	Flohsamen	10291205	80	nicht erforderlich
Caelo	Flohsamen	10291206	40	zu erfassen
Caelo	Frauenmantelkrau...	12153306	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	11375909	40	1403324
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	40	1403491
Caelo	Galgantwurzelstock	12125001	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	12330308	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	14159504	60	1511617
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	40	nicht erforderlich
Caelo	Gänseblümchen	11068306	40	nicht erforderlich
Caelo	Gänsefingerkraut...	11328105	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	12319206	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	12185605	40	1403465
Caelo	Gelbwurz, javani...	13262904	40	nicht erforderlich
Caelo	Getrocknetes Mag...	172990	40	20171129*
Caelo	Gewürznelken	16207804	60	1708676
Caelo	Gewürznelken	12095805	40	zu erfassen
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340907	60	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgoblätter, g...	16281501	60	1708047
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340904	40	1411088
Caelo	Ginkgotrockenext...	12192505	40	1403672
Caelo	Ginsengwurzel	13341008	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginsengwurzel	13237805	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginsengwurzel	11349206	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginsengwurzel	12080208	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	13343802	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352012	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352001	40	1406340
Caelo	Haferstroh, gesc...	11280008	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebutten	11232204	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebutten	12064202	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebuttenschale...	11301407	60	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	13269902	40	1405176
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	13269904	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrinde, ...	12361303	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrinde, ...	12361301	40	nicht erforderlich
Caelo	Hauhechelwurzel,...	12330001	40	nicht erforderlich
Caelo	Heideblüten, ger...	10270508	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidekraut, gesc...	11011209	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidelbeerblätte...	12140206	40	nicht erforderlich
Caelo	Hennablätterpulver	12122302	40	beim Lieferant
Caelo	Hennablätterpulver	12267304	40	beim Lieferant
Caelo	Hibiscusblüten	12007311	60	nicht erforderlich
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	60	nicht erforderlich
Caelo	Himbeerblätter, ...	12362701	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hirtentäschelkra…	11328208	40	nicht erforderlich
Caelo	Holunderbeeren	12267807	40	1403466
Caelo	Holunderbeeren	13367704	40	1410179
Caelo	Holunderblüten, …	12221902	40	nicht erforderlich
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	40	nicht erforderlich
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	40	nicht erforderlich
Caelo	Hydromorphonhydr…	18316002	40	1919M-01334
Caelo	Hydromorphonhydr…	18316002	40	1919M-01334
Caelo	Hydromorphonhydr…	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydr…	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydroxyethylcell…	181131	40	20180612*
Caelo	Hydroxyethylcell…	191675	40	20190716*
Caelo	Hydroxyethylcell…	190174	40	20190411*
Caelo	Indische Flohsamen	11185807	40	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsam…	12148103	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc…	13321904	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc…	14120701	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc…	12180601	40	nicht erforderlich
Caelo	Isländisches Moo…	12187106	40	1403493
Caelo	Isländisches Moo…	13350803	40	nicht erforderlich
Caelo	Isomalt	170812	40	20170421*
Caelo	Jasminblüten	12143201	40	nicht erforderlich
Caelo	Jod	181635	40	20180704*
Caelo	Johannisbeeren, …	14212509	60	20140829
Caelo	Johannisbeeren, …	14212502	60	nicht erforderlich
Caelo	Johannisbeeren, …	12272801	40	1403468
Caelo	Johannisbrotkern…	13379403	40	beim Lieferant
Caelo	Johannisbrotkern…	10376516	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumbromid	11208211	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumcarbonat	180995	40	20180412*
Caelo	Kaliumdihydrogen…	172493	40	20170911*
Caelo	Kaliumhydroxid	180083	40	20180118*
Caelo	Kaliumiodid	11090222	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliummetabisulfit	12325906	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliummonohydrog…	12366501	40	10401307
Caelo	Kaliumnitrat	12236703	40	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc…	12239001	40	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc…	12295902	40	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc…	12076404	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	12294804	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv…	12183008	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv…	11132115	40	1404400
Caelo	Kap-Aloe, gepulv…	11132115	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	zu erfassen
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	14087106	60	zu erfassen
Caelo	Kardamomfrüchte	13260504	40	nicht erforderlich
Caelo	Kardamomfrüchte	11309107	40	nicht erforderlich
Caelo	Kiefernsprossen,…	13256105	40	nicht erforderlich
Caelo	Kiefernsprossen,…	11164708	60	nicht erforderlich
Caelo	Klatschmohnblüte…	12008104	40	nicht erforderlich
Caelo	Klettenwurzel, g…	11100801	40	nicht erforderlich
Caelo	Kolloidales Silb…	173615	40	20180312*
Caelo	Königskerzenblüten	11366403	40	nicht erforderlich
Caelo	Königskerzenblüt…	11233402	60	nicht erforderlich
Caelo	Koriander	13299403	40	1412548
Caelo	Koriander	12080904	40	zu erfassen
Caelo	Koriander	16010212	60	AR-17-FG-015965-01
Caelo	Kornblumenblüten…	13241902	60	AR-15-FG-005838-01
Caelo	Kornblumenblüten…	10291105	40	zu erfassen
Caelo	Krauseminzblätte…	12133906	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kreuzkümmel	11378308	30	nicht erforderlich
Caelo	Kubeben	11081903	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	13306006	60	AR-16-FG-000540-03
Caelo	Kümmel	11003217	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	13397104	40	AR-15-FG-001526-01
Caelo	Kümmel	13397104	60	AR-15-FG-001527-01
Caelo	Kümmel	15097115	60	AR-17-FG-006649-01
Caelo	Kümmel, zerstossen	13367101	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel, zerstossen	12116904	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel, zerstossen	16073201	60	AR-17-FG-006648-01
Caelo	Kümmel, zerstossen	14358801	60	AR-15-FG-014914-01
Caelo	Künstliches Emse…	181633	40	20180621*
Caelo	Kupfer-(II)-sulf…	162409	40	20160825*
Caelo	Kürbiskerne, ges…	12249006	40	nicht erforderlich
Caelo	Kürbiskerne, ges…	12249002	40	1404542
Caelo	Lapachorinde, ge…	12239305	40	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	14190706	60	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	14190702	60	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	13130602	48	1405003
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	40	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelblüten	12088003	60	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelblüten	13336005	40	beim Lieferant
Caelo	Leinsamen	12186902	60	zu erfassen
Caelo	Leinsamen	12092102	60	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	13412801	40	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	13296703	40	nicht erforderlich
Caelo	Liebstöckelwurze…	11181609	40	nicht erforderlich
Caelo	Lindenblüten, ge…	11086305	55	nicht erforderlich
Caelo	Lorbeerblätter	12299103	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnkraut o…	11217109	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,…	13329708	40	1411089
Caelo	Löwenzahnwurzel,…	13329701	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,…	12363102	40	1403708
Caelo	Mädesüßblüten, g…	12275701	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumhydroge…	12181911	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumhydroxid	16253301	30	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumoxid, l…	180818	40	20180322*
Caelo	Magnesiumperoxid…	190555	40	20190306*
Caelo	Magnesiumsulfat-…	13340814	60	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges…	13381501	40	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges…	10325906	40	nicht erforderlich
Caelo	Malvenblätter, g…	12153403	40	nicht erforderlich
Caelo	Malvenblüten, ge…	12187405	40	nicht erforderlich
Caelo	Mangansulfat-Mon…	171648	40	20170714*
Caelo	Manna, gepulvert	14001401	40	nicht erforderlich
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	40	1403534
Caelo	Manna, geschn.	11308907	60	zu erfassen
Caelo	Manna, geschn.	13127007	40	zu erfassen
Caelo	Mariendistelfrüc…	11126703	40	nicht erforderlich
Caelo	Mariendistelfrüc…	13342002	40	beim Lieferant
Caelo	Mariendistelkrau…	10365601	40	nicht erforderlich
Caelo	Mateblätter, ges…	13118004	40	nicht erforderlich
Caelo	Mateblätter, ges…	11091707	40	nicht erforderlich
Caelo	Medizinische Kohle	181885	40	20180813*
Caelo	Meisterwurzwurze…	12101804	60	nicht erforderlich
Caelo	Meisterwurzwurze…	13341204	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,…	12032318	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,…	13214713	40	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl…	18132413	40	1919Q-02949
Caelo	Methadonhydrochl…	16135309	40	1917R-02949

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methadonhydrochl...	18132413	40	1919Q-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	16135309	40	1917R-02949
Caelo	Methylrosanilini...	12276308	40	1509299
Caelo	Midazolamhydroch...	15224611	40	1917S-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224611	30	1917S-03538
Caelo	Mistelkraut, ges...	11294003	30	nicht erforderlich
Caelo	Mönchspfefferfrü...	15318705	60	zu erfassen
Caelo	Mönchspfefferfrü...	12274003	40	1501649
Caelo	Mönchspfefferfrü...	13193401	40	AR-15-FG-006453-01
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	18188607	40	1919Q-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	18188607	40	1919Q-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinsulfat	12153212	60	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	29	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	17331510	40	2319I-07776
Caelo	Morphinsulfat	17331510	40	2319I-07776
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776
Caelo	Muskatnüsse	13266002	40	nicht erforderlich
Caelo	Muskatnüsse	12067304	40	nicht erforderlich
Caelo	Myrrhe	11277111	60	1403081
Caelo	Myrrhe	13108701	40	AR-15-FG-000946-01
Caelo	Myrrhe	12269901	40	1403470
Caelo	Natriumbromid	171191	40	20170510*
Caelo	Natriumcarbonat-...	173613	40	20180115*
Caelo	Natriumcarbonat-...	16310205	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumdihydroge...	12198506	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumiodid	161701	40	20160706*
Caelo	Natriummonohydro...	12109002	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumnitrat	11045910	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumnitrit	171360	30	20170522*
Caelo	Natriumperborat,...	11158903	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumthiosulfa...	181648	40	20180712*
Caelo	Odermennigkraut,...	11374004	40	nicht erforderlich
Caelo	Odermennigkraut,...	10325505	45	nicht erforderlich
Caelo	Ölbaumblätter	12316808	60	AR-15-FG-001051-01
Caelo	Ölbaumblätter	11270106	40	nicht erforderlich
Caelo	Orthosiphonblätt...	12225702	40	nicht erforderlich
Caelo	Orthosiphonblätt...	13258805	40	nicht erforderlich
Caelo	Oxycodonhydrochl...	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	17270202	40	1919Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	17270202	40	1919Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Pappelknospen	12027505	40	nicht erforderlich
Caelo	Petersilienwurze...	12080301	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	13288303	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	11347607	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	12321503	130	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	11294401	40	nicht erforderlich
Caelo	Piment, gepulver...	12042703	40	nicht erforderlich
Caelo	Podophyllumharz ...	12287810	40	1405242
Caelo	Pomeranzenblüten...	12266605	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	12266703	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenschale...	12067405	40	nicht erforderlich
Caelo	Preiselbeerblätt...	11334302	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	11124120	40	1403460
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propolis-Trocken…	13396103	40	nicht erforderlich
Caelo	Queckenwurzelsto…	12186702	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel,…	11043818	60	1403280
Caelo	Rhabarberwurzel,…	16009901	60	9886
Caelo	Rhabarberwurzel,…	11057818	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel,…	12211906	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel,…	13235213	40	nicht erforderlich
Caelo	Rifampicin	152446	40	20150831*
Caelo	Rifaximin	161053	60	20160607*
Caelo	Ringelblumenblüten	11221404	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenblüt…	11187605	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosenblüten	11299204	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosenblütenblätt…	11304912	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblätter,…	14159601	60	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblätter,…	11193408	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosskastanienblä…	11063503	40	nicht erforderlich
Caelo	Roter Ton, gepul…	12093503	40	beim Lieferant
Caelo	Ruhrkrautblüten,…	11293101	40	nicht erforderlich
Caelo	Salbeiblätter, g…	11347503	40	nicht erforderlich
Caelo	Sarsaparille, ge…	10230402	60	nicht erforderlich
Caelo	Sauerdornbeeren	11058309	40	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	60	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	14057312	60	1508391
Caelo	Sauerkirschensti…	12042302	40	1503570
Caelo	Schachtelhalmkra…	10375515	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenblüte…	12267703	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenb…	11268002	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenb…	11206806	100	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenw…	12064506	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Johanni…	12168804	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189303	40	1403472
Caelo	Schwarze Senfsamen	15120405	60	AR-17-FG-007964-01
Caelo	Schwarze Senfsam…	16051807	60	9887
Caelo	Schwarze Senfsam…	13358304	40	zu erfassen
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193905	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221114	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192311	40	1403490
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	40	1403495
Caelo	Schwarzkümmelsamen	161157	60	nicht erforderlich
Caelo	Schweres basisch…	181942	40	20181010*
Caelo	Schweres basisch…	182282	40	20180906*
Caelo	Selleriewurzel, …	10270002	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß	13064301	40	zu erfassen
Caelo	Senfsamen, weiß	12361002	40	1403473
Caelo	Senfsamen, weiß	13380501	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß,…	12375705	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß,…	12349601	60	1403281
Caelo	Sennesblätter, g…	12369908	40	1408079
Caelo	Sennesblätter, g…	11193307	120	zu erfassen
Caelo	Sennesblätter, g…	12273106	40	nicht erforderlich
Caelo	Siam-Benzoe	12321314	40	nicht erforderlich
Caelo	Silbereiweiß	190092	40	20190221*
Caelo	Silbernitrat	181276	40	20180716*
Caelo	Siliciumdioxid	181124	40	20180424*
Caelo	Spargelwurzelsto…	10299010	40	zu erfassen
Caelo	Spitzwegerichblä…	12362902	40	nicht erforderlich
Caelo	Sternanis	11314104	40	nicht erforderlich
Caelo	Sternanis, geschn.	12226301	60	zu erfassen
Caelo	Sternanis, geschn.	15329302	60	AR-16-FG-004770-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sternanis, geschn.	13041401	40	1403709
Caelo	Stiefmütterchenk…	10291007	60	nicht erforderlich
Caelo	Stockrosenblüten…	10244508	60	nicht erforderlich
Caelo	Sulfamerazin	10218403	30	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, g…	12227101	40	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, g…	12227106	40	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, u…	12267103	40	nicht erforderlich
Caelo	Taigawurzel, ges…	10381814	30	nicht erforderlich
Caelo	Talkum	11318312	80	1405338
Caelo	Taubnesselblüten	11371604	40	nicht erforderlich
Caelo	Tausendgüldenkra…	11097602	40	nicht erforderlich
Caelo	Teufelskrallenwu…	13298202	40	nicht erforderlich
Caelo	Teufelskrallenwu…	12031806	40	nicht erforderlich
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	40	1405122
Caelo	Theriak, gepulvert	13407301	40	1410336
Caelo	Thiomersal	172173	30	20170919*
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	60	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne…	13395106	40	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne…	12267605	40	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne…	11154404	40	nicht erforderlich
Caelo	Tonkabohnen	12145101	40	nicht erforderlich
Caelo	Tormentillwurzel…	12040708	40	1403487
Caelo	Tormentillwurzel…	14360103	60	1606520
Caelo	Tormentillwurzel…	12013103	40	1403048
Caelo	Tormentillwurzel…	12040715	40	1403710
Caelo	Tormentillwurzel…	13220502	40	1403049
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	60	AR-17-FG-007533-01
Caelo	Tragant, gepulvert	15379906	60	nicht erforderlich
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	60	1507149
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	60	nicht erforderlich
Caelo	Tribromphenolbis…	18144202	40	nicht erforderlich
Caelo	Trockenperlen Ca…	11005804	40	beim Lieferant
Caelo	Trockenperlen Ca…	12382203	40	beim Lieferant
Caelo	Ulmenrinde, gesc…	10347205	60	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenkraut, g…	13038703	40	1403481
Caelo	Veilchenkraut, g…	13232103	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenkraut, g…	10292002	40	zu erfassen
Caelo	Veilchenwurzel	12206802	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelknöterichkr…	14079304	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelmierenkraut…	13040502	40	1403482
Caelo	Vogelmierenkraut…	13254411	40	1412550
Caelo	Wacholderbeeren	13267210	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren	12028609	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren,…	12278903	40	1405296
Caelo	Waldmeisterkraut…	10375812	30	nicht erforderlich
Caelo	Walnussblätter, …	11103007	40	1403091
Caelo	Walnussschalen, …	11325603	40	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartekraut, g…	12354302	100	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartekraut, g…	12034303	60	nicht erforderlich
Caelo	Weidenrinde, ges…	12185204	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra…	10326106	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra…	13355904	60	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra…	11347311	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	40	1402495
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter …	10273513	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter …	13276706	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter …	10273515	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblüten	10157201	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblüten	13010403	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weißdornfrüchte	11183010	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornfrüchte	11278205	30	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	14010703	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	12294905	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	12294902	40	1403488
Caelo	Weißer Ton	11350124	40	nicht erforderlich
Caelo	Wermutkraut, ges...	12355801	40	nicht erforderlich
Caelo	Wundkleeblüten, ...	10249206	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, geschn.	14175010	60	1505349
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16114401	60	1704441
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13241807	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkchlorid	11345504	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid	14038101	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid-Talkum-...	181487	40	20180702*
Caelo	Zinkstearat	182279	40	20181017*
Caelo	Zinksulfat-Hepta...	12257802	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenschalen,...	12217402	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenverbenen...	12137503	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenverbenen...	12137505	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	14249001	60	nicht erforderlich
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	12344601	40	1403489
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	13165501	40	zu erfassen
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	12125301	40	nicht erforderlich
Carotech	Tocomax 15%	100912	40	beim Lieferant
Dr. Behr	Quercetin	WE-13030084-02	40	nicht erforderlich
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE14020005-05	40	zu erfassen
Dr. K. Hollbo...	Miconazol	029C064	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Alanin	1710009	40	20171018*
Euro OTC	Alanin	1601033-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1209013-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Calciumcarbonat,...	1611008-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-02	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1303028-01	40	1403474
Euro OTC	Curcuma-Extrakt ...	L1408013	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1901012	40	20190206*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1807010-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1304019-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1701012	40	20170207*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1706023	40	20170721*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1510015	60	20151112*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1507006	60	20150713*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1603018	40	20160419*
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	40	1405612
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1503016-01	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Eisen(II)-gluconat	1805025	40	20180604*
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1810009	40	20181025*
Euro OTC	Indisches Weihra...	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihra...	1308020-01	60	8958
Euro OTC	Indisches Weihra...	1611023-01	60	9889
Euro OTC	Indisches Weihra...	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Kaliumhydrogenca...	1805027-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	9757
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumpermanganat	1708016-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1708023	40	20170907*
Euro OTC	Magnesiumcarbona...	1711011-01	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumchlorid...	1802023-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumtrisili...	1608024-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumdihydroge...	1202015-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumhydrogenc...	1807021-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L1305049-01	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L1305049-01	45	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumsulfat, w...	1801046-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumsulfat-De...	1708012-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Ropivacainhydroc...	1903027	40	20190416*
Euro OTC	Ropivacainhydroc...	1707006	40	20171013*
Euro OTC	Schweres Magnesi...	1709011-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Selendisulfid	1411011-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Tacrolismus-Mono...	1904015	40	20190617*
Euro OTC	Tacrolismus-Mono...	1904015	40	20190617*
Euro OTC	Teufelskrallenwu...	1210003-02	40	1707472
Euro OTC	Teufelskrallenwu...	1210003-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Teufelskrallenwu...	1210003-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Titandioxid	1708015-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	40	1402298
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	1203014-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	1203014-01	40	1407431
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	13050005-02	40	nicht erforderlich
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	14A22-B05-291560	60	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	16H23-B98-325052	40	nicht erforderlich
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	12H08-N03	40	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	5-Fluorouracil	16D01-U05/3-327376	40	nicht erforderlich
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	40	1402308
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	60	1608169
Fagron	8-Chinolinolsulf...	12H21-N08	40	nicht erforderlich
Fagron	Aluminiumchlorid...	12I27-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Fagron	Amiloridhydrochl...	13J08-B04-288620	60	AR-16-FG-008919-01
Fagron	Amiloridhydrochl...	15C25-B05-325653	40	nicht erforderlich
Fagron	Amiloridhydrochl...	17F02-B06-335953	40	nicht erforderlich
Fagron	Amiloridhydrochl...	13J08-B04-304547	60	nicht erforderlich
Fagron	Amiloridhydrochl...	16K07-B02-329114	40	nicht erforderlich
Fagron	Baclofen	18I28-B02-356294	40	nicht erforderlich
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	40	1402684
Fagron	Betamethason-17-...	17F12-B10-34942	40	nicht erforderlich
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	60	nicht erforderlich
Fagron	Bupivacainhydroc...	17E22-B08-345817	40	1905513
Fagron	Bupivacainhydroc...	17L05-B04-358735	40	nicht erforderlich
Fagron	Calciumhydroxid	13E22-N07	20	nicht erforderlich
Fagron	Chlorhexidindihy...	16C11-B02-322510	40	nicht erforderlich
Fagron	Chlorhexidindihy...	16C11-B02-329881	40	nicht erforderlich
Fagron	Chlorhexidindihy...	16C11-B02-324203	40	nicht erforderlich
Fagron	Chlorhexidindihy...	14A09-B03-290724	40	AR-15-FG-012308-01
Fagron	Chlorobutanol-He...	14A06-B31-290310	60	1412458
Fagron	Cinchocainhydroc...	12F25-N10	40	1401148
Fagron	Cinchocainhydroc...	13G24-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	60	AR-16-FG-008930-01
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	40	1402306
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	40	nicht erforderlich
Fagron	Clobetasol-17-pr...	13E16-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	40	1919I-01278

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	40	1919I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	40	0814I-01280
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	60	0814I-01280
Fagron	Codeinphosphat-H...	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	40	1403477
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	60	nicht erforderlich
Fagron	Cyproheptadinhyd...	16K07-B01-350645	40	1906179
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamethason 1:1...	18C13-B06-348239	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Drofeninhydrochl...	15G01-B04-330979	40	AR-17-FG-015434-02
Fagron	Drofeninhydrochl...	15G01-B04-323028	40	nicht erforderlich
Fagron	Drofeninhydrochl...	18A18-B99-345993	40	nicht erforderlich
Fagron	Drofeninhydrochl...	15G01-B04-330979	40	nicht erforderlich
Fagron	Drofeninhydrochl...	13I09-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Econazolnitrat	12H08-N02	40	1312442
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	AR-16-FG-011359-01
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	nicht erforderlich
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-327805	40	nicht erforderlich
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	40	nicht erforderlich
Fagron	Enalaprilmaleat	16K14-B02-336220	40	1801425
Fagron	Enalaprilmaleat	17J18-B03-347278	40	nicht erforderlich
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	60	nicht erforderlich
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	60	1410436
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Fagron	Gelborange S	13I05_N04	40	nicht erforderlich
Fagron	Homatropinhydrob...	18L11-B03-356938	40	1905511
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	60	AR-15-FG-000944-01
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	60	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	14D23-B01-296716	60	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	16F20-B05-323903	20	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	45	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	16F20-B05-323903	40	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	16J21-B01-333229	36	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	16J21-B01-333229	37	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	15J12-B03-322394	22	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	15J12-B03-322394	25	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	16J21-B01-333229	40	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	14D23-B01-296716	48	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	16J21-B01-333229	40	nicht erforderlich
Fagron	Hydrocortisonbut...	15J12-B03-322394	40	nicht erforderlich
Fagron	Hydromorphonhydr...	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	17F01-B01-337510	40	1919I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	17F01-B01-337510	40	1919I-01334
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	40	1601099
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14C11-B01-296014	60	nicht erforderlich
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14J17-B01-309247	60	nicht erforderlich
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14J17-B01-309247	60	AR-16-FG-011486-01
Fagron	Mafenidacetat	15J20-B05-342526	40	nicht erforderlich
Fagron	Magnesiumasparta...	18D23-B01-350069	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumasparta…	17C21-B05-333111	40	nicht erforderlich
Fagron	Magnesiumasparta…	15I24-B89-313231	60	nicht erforderlich
Fagron	Magnesiumasparta…	15I24-B89-313231	60	AR-16-FG-008660-03
Fagron	Methadonhydrochl…	18G02-B02-355990	40	1919I-02949
Fagron	Methadonhydrochl…	18G02-B02-355990	40	1919I-02949
Fagron	Methadonhydrochl…	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methylrosanilini…	13H28-N03	60	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilini…	13G03-N11	40	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilini…	13H28-N03	60	AR-15-FG-004742-01
Fagron	Midazolam	17J16-B01-342518	40	1919I-07393
Fagron	Midazolam	17J16-B01-342518	40	1919I-07393
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	30	1917Q-07393
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	40	1917Q-07393
Fagron	Midazolamhydroch…	15H04-B03-314396	30	1917R-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	18B28-B05-354856	40	1919J-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	18B28-B05-354856	40	1919J-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	15J07-B01-320717	40	1917Q-03538
Fagron	Midazolamhydroch…	15J07-B01-320717	30	1917Q-03538
Fagron	Morphinhydrochlo…	17F22-B01-338170	40	1919I-01879
Fagron	Morphinhydrochlo…	17F22-B01-338170	40	1919I-01879
Fagron	Morphinhydrochlo…	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo…	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99-297091	60	nicht erforderlich
Fagron	Natriumhydroxid …	12E02-N15	80	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	11I07-N11	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	11K-21-N23	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	1401461
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	AR-16-FG-003763-01
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Fagron	Prednisolon 1:10…	16F09-B04-341023	40	nicht erforderlich
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06-295483	60	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	17I21-B02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	1801521
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	60	nicht erforderlich
Fagron	Silbereiweiß-Ace…	18000970	40	nicht erforderlich
Fagron	Thiaminnitrat	15A30-B06-309069	60	AR-16-FG-005855-01
Fagron	Thiomersal	11K01-N03	40	1401417
Fagron	Zinkorotat-Dihyd…	13J08-N05	40	nicht erforderlich
Galke	Boldoblätter, ge…	19855	40	nicht erforderlich
Galke	Brennnesselblätt…	21238	40	beim Lieferant
Galke	Brombeerblätter,…	18060	40	nicht erforderlich
Galke	Gänsefingerkraut…	22840	40	nicht erforderlich
Galke	Mateblätter, ges…	21684	40	beim Lieferant
Galke	Melissenblätter,…	22218	40	beim Lieferant
Galke	Pfefferminzblätt…	20244	40	nicht erforderlich
Galke	Pfefferminzblätt…	19537	40	nicht erforderlich
Galke	Thymian, gerebelt	21932	40	nicht erforderlich
Galke	Weißdornblätter …	21126	40	nicht erforderlich
Gatt-Koller	Coffeincitrat	4065/11164916	40	nicht erforderlich
Gatt-Koller	Coffeincitrat	1783/05140715	60	AR-15-FG-014994-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Inresa	Baclofen	206031617/09062017	40	AR-17-FG-018577-01
Inresa	Ketoprofen	F1300183	60	AR-15-FG-009572-01
Inresa	Ketoprofen	F1300182	60	nicht erforderlich
Inresa	Maltodextrin	R1503902	60	AR-15-FG-008821-01
Inresa	Maltodextrin	R1600014	60	nicht erforderlich
Inresa	Sotalolhydrochlo…	369-MC	40	nicht erforderlich
Klenk	Alantwurzel, ges…	6341B120611	40	nicht erforderlich
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	40	nicht erforderlich
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	60	1509356
Klenk	Anis	2700A140129	60	nicht erforderlich
Klenk	Anis	2700A160511	60	1708049
Klenk	Augentrostkraut,…	3871B100713	40	nicht erforderlich
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	40	nicht erforderlich
Klenk	Berufskraut, ges…	4511K130314	40	nicht erforderlich
Klenk	Birkenrinde, ges…	0561A121121	40	nicht erforderlich
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	60	AR-15-FG-008160-01
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	AR-15-FG-002805-02
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	1412547
Klenk	Bockshornsamen, …	7264A151001	60	AR-16-FG-014493-01
Klenk	Bockshornsamen, …	7264B130205	40	1408080
Klenk	Boldoblätter, ge…	1911A100714	40	nicht erforderlich
Klenk	Brennnesselsamen	7470A111117	40	zu erfassen
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	60	zu erfassen
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	40	beim Lieferant
Klenk	Dillfrüchte	2680A170222	60	nicht erforderlich
Klenk	Echtes Labkraut,…	3921B101012	40	nicht erforderlich
Klenk	Eisenkraut, gesc…	4651B120611	40	nicht erforderlich
Klenk	Erdbeerblätter, …	2031B120925	40	nicht erforderlich
Klenk	Erdbeerblätter, …	2031B110224	40	nicht erforderlich
Klenk	Eschenrinde, ges…	0871B110127	60	nicht erforderlich
Klenk	Geißrautenkraut,…	3901C110905	40	nicht erforderlich
Klenk	Gewürznelken	1260A150916	40	1708050
Klenk	Gewürznelken, ge…	1264B141007	60	AR-15-FG-014858-01
Klenk	Grüner Tee	5100A100611	40	nicht erforderlich
Klenk	Hagebuttenkerne	7240A120402	60	nicht erforderlich
Klenk	Hauhechelwurzel,…	6411B130404	40	nicht erforderlich
Klenk	Herzgespannkraut…	4071A121211	40	nicht erforderlich
Klenk	Hohlzahnkraut, g…	3911A090219	40	nicht erforderlich
Klenk	Holunderbeeren	3010A120202	40	zu erfassen
Klenk	Holunderblätter,…	2321B130221	60	nicht erforderlich
Klenk	Ingwerwurzelstoc…	6954B150325	60	1606616
Klenk	Ingwerwurzelstoc…	6954B170127	60	1708675
Klenk	Ingwerwurzelstoc…	6954B160429	60	1704440
Klenk	Ingwerwurzelstoc…	6954B140724	60	AR-15-FG-014915-01
Klenk	Kardamomfrüchte,…	2765A130524	60	AR-15-FG-015285-01
Klenk	Kerbelkraut, ger…	3721A100329	40	nicht erforderlich
Klenk	Kreuzkümmel, fei…	2824B121001	40	nicht erforderlich
Klenk	Labkraut, klette…	4731B110809	40	nicht erforderlich
Klenk	Lärchenschwamm	1061A120312	40	zu erfassen
Klenk	Lorbeerblätter, …	2124A110329	60	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, …	2124A110329	40	1411032
Klenk	Löwenzahnwurzel,…	6621B151029	60	AR-17-FG-007535-01
Klenk	Mädesüßkraut, ge…	4541A120313	60	nicht erforderlich
Klenk	Maisgriffel, ges…	5581A111206	40	nicht erforderlich
Klenk	Mäusedornwurzels…	7081B110301	60	nicht erforderlich
Klenk	Melissenblätter,…	2161A121029	55	nicht erforderlich
Klenk	Melissenblätter,…	2161A090630	130	nicht erforderlich
Klenk	Muskatnüsse	7320A121002	40	nicht erforderlich
Klenk	Muskatnuß, gepul…	7325A160405	60	9888
Klenk	Myrrhe	3355B120628	40	AR-15-FG-000945-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Orthosiphonblätt…	2221B110718	40	nicht erforderlich
Klenk	Pappelknospen, z…	3266B130826	40	1410178
Klenk	Pappelknospen, z…	3266B150624	60	nicht erforderlich
Klenk	Passionsblumenkr…	4231A120329	40	nicht erforderlich
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A130909	40	1407600
Klenk	Petersilienkraut…	4262A091116	60	nicht erforderlich
Klenk	Pfingstrosenwurz…	6421B120327	60	nicht erforderlich
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130321	40	nicht erforderlich
Klenk	Rosmarinblätter,…	2261A131118	60	AR-15-FG-008499-01
Klenk	Safran (Gewürz)	0384A121022	40	nicht erforderlich
Klenk	Schöllkraut, ges…	3731K120904	40	nicht erforderlich
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	40	AR-15-FG-001050-01
Klenk	Schwarze Senfsam…	7434A120712	40	AR-15-FG-006711-01
Klenk	Selleriefrüchte	7140A130625	40	1405177
Klenk	Selleriefrüchte	7140A131122	60	nicht erforderlich
Klenk	Selleriewurzel, …	6091A110110	40	1410177
Klenk	Sennesblätter, g…	2334B130606	60	AR-15-FG-015212-01
Klenk	Spargelwurzelsto…	6151B110304	40	1403480
Klenk	Süßer Fenchel	2870A110412	40	zu erfassen
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	40	1405154
Klenk	Theriak, gepulvert	13816	60	1705088
Klenk	Tormentillwurzel…	6914B120112	40	nicht erforderlich
Klenk	Vogelknöterichkr…	4301A120912	40	nicht erforderlich
Klenk	Wacholderbeeren,…	2894B150922	60	1704439
Klenk	Wacholderbeeren,…	2894B130320	40	1411362
Klenk	Weidenröschenkra…	4721A140203	60	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel…	45053	40	nicht erforderlich
Kreatin.de GmbH	Kreatin	300331	50	1405615
Lycored corp.	Caromix	CMX-LLCV-011401	40	nicht erforderlich
Merck KGaA	Benzoylperoxid, …	S7012241509	60	20130317
Otto Fischar	Talkum	90841/1	40	beim Lieferant
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000160672	40	beim Lieferant
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000170113	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Natriumdichlorac…	1000150016	40	beim Lieferant
Roth	Aesculin	155206581	60	nicht erforderlich
Roth	Brillant Blau R …	314217301	60	beim Lieferant
Roth	Desoxycholsäure …	084181622	40	1405618
Roth	Desoxycholsäure …	385212633	60	nicht erforderlich
Roth	Desoxycholsäure …	154212633	60	nicht erforderlich
Roth	Theobromin, 99%	365191010	60	nicht erforderlich
Roth	Theobromin, 99%	145191010	60	AR-16-FG-002141-01
Roth	Trypanblau (C.I.…	204209355	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Dimercaptobernst…	20180130	40	beim Lieferant
Sand 12 GmbH	D-Ribose	L201211720	35	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Bromelain	BCBM1589V	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Bromthymolblau	MKBQ5404V	40	zu erfassen
Sigma-Aldrich	Dexamethasondihy…	LRAC1690	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Dexamethasonison…	Y0000538	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Isoconazol	1.1	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Isoconazolnitrat	1.1	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Metronidazolbenz…	1.3	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Prednisolonpivalat	P2805000	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Sertaconazolnitrat	2.0	26	nicht erforderlich
Spinnrad	Inulin	1112300433	40	nicht erforderlich
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Calciumcolaminph…	36986	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Codeinphosphat-H…	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd…	067052	40	2017D-03065
Th. Geyer	Methadonhydrochl…	067055	40	1917S-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl…	067055	40	1917S-02949

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp…	54610	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp…	54610	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
VMP Chemiekon…	D-(+)-Glucosamin…	144212943	40	20140402
Yino Pharma	Chondroitinsulfa…	YN010511805005	40	nicht erforderlich
Yino Pharma	Chondroitinsulfa…	YN010511806007	40	nicht erforderlich

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 7448 Chargen. Daran wurden 17 032 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 27.05.13 ek: 6,75EUR	Ehrenpreiskraut, gesc…	274239	1
AHD	Bitterer Fenchel	15006502	1
AHD	Campher	17288306	4
AHD	Natriummonohydrogenph…	112345013	1
AHD	Tragant, gepulvert	15379906	3
AHD 10.02.17 EK.3,50	Anis	16200801	4
AHD;11.05.15;3,23	Bitterer Fenchel	14376408	3
Akazie	Dillfrüchte	20.09.2015	1
Akazie	Leinsamen	20.09.2015	2
Akazie	Rosmarinblätter, gesc…	20.09.2015	1
Akazie	Schwarzkümmelsamen	20.09.2015	1
Akazie	Zimtrinde, geschn.	20.09.2015	1
Akazien-Apo	Zimtrinde, geschn.	Test	1
Aldrich	Natriumpropionat	U02796-056	1
Alfred Galke	Bitterer Fenchel	18270	1
Alfred Galke	Frauenmantelkraut, ge…	20921	1
Alfred Galke	Himbeerblätter, geschn.	19851	1
Alfred Galke	Hirtentäschelkraut, g…	20591	1
Alfred Galke	Kümmel	20069	1
Alfred Galke	Melissenblätter, gesc…	D-NI-1-9516-BC	1
Alfred Galke	Schafgarbenkraut, ges…	19861	1
Alliance	Heidekraut, geschn.	255389	1
Alliance	Natriumhydrogencarbon…	12324704	1
Alliance	Natriummonohydrogenph…	12256606	1
Alliance	Odermennigkraut, gesc…	11374004	5
Alliance	Weißdornblüten	13010403	1
Alliance Health	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Alliance healthcare	Natriummonohydrogenph…	12L05-N04	2
Alliance Healthcare	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	1
Allianz Healthcare	Kürbiskerne, geschält	16081210	1
Alte Apotheke	Eichenrinde, geschn.	15314904	2
an	Benediktenkraut, gesc…	13389704	1
an	Campher	12344909	1
an	Eisenkraut, geschn.	12383007	1
an	Enzianwurzel, geschn.	6311b130305	1
an	Hibiscusblüten	14018101	1
an	Himbeerblätter, geschn.	13086708	1
an	Passionsblumenkraut, …	13141212	1
an	Weißdornblätter mit B…	1971A130930	2
Anzag	Aluminiumchlorid-Hexa…	1204026-02	15
Anzag	Aluminiumkaliumsulfat	1218441	1
Anzag	Benediktenkraut, gesc…	282281	1
Anzag	Brennnesselblätter, g…	2381-A130122	1
Anzag	Brombeerblätter, gesc…	10136412	1
Anzag	Heidelbeeren, getrock…	2910N120921	2
Anzag	Himbeerblätter, geschn.	2291A120806	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Himbeerblätter, geschn.	12103107	11
Anzag	Indische Flohsamen	11185818	1
Anzag	Lavendelblüten	1488A12803	1
Anzag	Leinsamen	12137105	1
Anzag	Löwenzahnkraut mit Wu...	274030	1
Anzag	Mädesüßkraut, geschn.	10381604	5
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304003-01	2
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	120802501	1
Anzag	Magnesiumsulfat-Hepta...	204035	1
Anzag	Maisgriffel, geschn.	274920	1
Anzag	Passionsblumenkraut, ...	1207211669	1
Anzag	Ringelblumenblüten, g...	12221706	12
Anzag	Trichloressigsäure	12135204	2
Anzag	Waldmeisterkraut, ges...	12103504	2
ANZAG	Walnussblätter, geschn.	12124603	11
Anzag 05.12.12	Odermennigkraut, gesc...	11374002	3
Anzag 06.04.2016	Anis	15398601	1
Anzag 10.05.13 ek:3,16EUR	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130321	1
Anzag 12.03.13 ek: 4,...	Johanniskraut, geschn.	11185608	2
Anzag 12.11.12 ek:3,85	Schafgarbenkraut, ges...	11280513	1
Anzag 17.04.13 ek: 2,...	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110816	2
Anzag 22.03.13 ek: 5,...	Kap-Aloe, gepulvert	12232102	1
Anzag 25.10.12 ek:3.16EUR	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110131	1
Anzag 26.10.12 2.36EUR	Eichenrinde, geschn.	10348616	6
Anzag 27.12.12 ek:2,79	Brombeerblätter, gesc...	10136048	1
Anzag 29.04.13 ek: 4,...	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138518	3
Anzag ek: 15,60 20.07...	Isländisches Moos, ge...	11101605	1
Anzag ek: 2,59EUR 19.09...	Kümmel	11003216	3
Anzag ek: 3,06 11.09....	Salbeiblätter, geschn.	2301A120403	38
Anzag ek: 4,58EUR 25.09...	Walnussblätter, geschn.	2111A120123	8
Anzag ek: 4,88EUR 26.09...	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C120321	10
Anzag ek: 6,39 11,09...	Frauenmantelkraut, ge...	11182806	6
Anzag ek:2,50EUR 15.09.12	Rosskastanienblätter,...	2551B111013	7
Anzag ek:2,64EUR 16.07.12	Mistelkraut, geschn.	10273417	1
Anzag ek:3,00EUR 11.09.12	Himbeerblätter, geschn.	12103105	18
Anzag ek:3,13EUR 15.09.12	Steinkleekraut, geschn.	11307605	4
Anzag ek:8.77EUR 30.08.12	Manna, geschn.	11308904	2
Anzag EK4,31 17.08.12	Brennnesselblätter, g...	2381A110913	19
Anzag EK7,91 08.08.12	Enzianwurzel, geschn.	10263407	1
Anzag/ Hedinger	Natriumhydrogencarbon...	206027	1
Apofit	Bockshornsamen	222392	1
Apofit	Kornblumenblüten ohne...	278776	1
ApoFit/Noweda	Walnussblätter, geschn.	271137	1
Apomix	Trichloressigsäure	12G04-M11	1
Apomix / 11	Carbachol	12330703	1
Apotheke Bühlau	Bittere Mandeln	267467	2
Apotheke Bühlau	Rosskastanienblätter,...	100416	1
Aurica	Anis	521302895	1
Aurica	Baldrianwurzel, geschn.	221838	2
Aurica	Beifußkraut, geschn.	521305386	1
Aurica	Birkenblätter, geschn.	521205644	1
Aurica	Eisenkraut, geschn.	521305668	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	521201267	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	224133	1
Aurica	Hagebutten	521201801	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521200778	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521202559	1
Aurica	Löwenzahnkraut mit Wu...	521200197	1
Aurica	Rotkleeblüten	521203442	1
Aurica	Rotkleeblüten	521206331	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Aurica	Salbeiblätter, geschn.	521204613	1
Aurica	Thymian, gerebelt	521207003	1
Aurica / 11	Schachtelhalmkraut, g…	521302898	1
Aurica / 11	Schlüsselblumenblüten	521301234	1
Aurica / 11	Wacholderbeeren	521301390	1
Aurica Naturheilmitte…	Anis, gepulvert	521405796	1
Aurica/Anzag	Rotkleeblüten	521303918	1
Aurica/Gehe	Schlüsselblumenblüten	521203308	1
aurica/phoenix	Süßholzwurzel, ungesc…	521206925	1
Aurica/Phönix	Angelikawurzel	520800638	1
Aurica/Phönix	Bohnenhülsen, geschn.	5052301	1
Aurica/Phönix	Ehrenpreiskraut, gesc…	520708362	1
Aurica/Phönix	Kalmuswurzelstock, ge…	150649	1
Aurica/Phönix	Maisgriffel, geschn.	520901387	1
Aurica/Phönix	Mistelkraut, geschn.	6110801	1
Aurica/Phönix	Tausendgüldenkraut, g…	520702152	1
Aurica/Phönix	Wacholderbeeren	521006043	1
Bahnhof-Apotheke	Anis	7-120913	1
Bahnhof-Apotheke	Bärlappkraut, geschn.	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Birkenblätter, geschn.	18-120702	1
Bahnhof-Apotheke	Bitterer Fenchel	11-121029	1
Bahnhof-Apotheke	Brennnesselblätter, g…	7-121109	1
Bahnhof-Apotheke	Brombeerblätter, gesc…	18-120702	1
Bahnhof-Apotheke	Ehrenpreiskraut, gesc…	4-121002	1
Bahnhof-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Flohsamen	3-121005	1
Bahnhof-Apotheke	Frauenmantelkraut, ge…	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Heublume	13-121105	1
Bahnhof-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	17-120917	1
Bahnhof-Apotheke	Hirtentäschelkraut, g…	4-120924	1
Bahnhof-Apotheke	Holunderblüten, gereb…	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Johanniskraut, geschn.	4-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Kalmuswurzelstock, ge…	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Kamillenblüten	11-121024	1
Bahnhof-Apotheke	Kümmel	18-120709	1
Bahnhof-Apotheke	Lindenblüten, geschn.	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Maisgriffel, geschn.	20-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Melissenblätter, gesc…	17-120917	1
Bahnhof-Apotheke	Ringelblumenblüten, g…	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Rosmarinblätter, gesc…	7-120915	1
Bahnhof-Apotheke	Salbeiblätter, geschn.	3-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Schafgarbenkraut, ges…	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Spitzwegerichblätter,…	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Süßholzwurzel, geschält	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Thymian, gerebelt	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Weidenröschenkraut, k…	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Weißdornblätter mit B…	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Wermutkraut, geschn.	17-121107	1
Berkel AHK	Anis	14194401	1
Berkel AHK	Anis	11374103	1
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul…	13287406	1
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul…	14179403	2
Berkel AHK	Eichenrinde, geschn.	13360310	1
Berkel AHK	Mönchspfefferfrüchte	14194401	4
BLS	Phenobarbital	67056	3
bohn	Bohnenkraut, gerebelt	12177208	1
Bomastus-Werke/Phönix	Rosmarinblätter, gesc…	298424	2
Bomba/AHD	Goldrutenkraut, geschn.	279526	1
Bomba/AHD	Schachtelhalmkraut, g…	280449	3
Bomba/AHD	Sennesblätter, geschn.	280008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bomba/AHD	Weidenrinde, geschn.	280362	1
Bombaltus	Hopfenzapfen	274724	1
Bombastus	Angelikawurzel	274128	2
Bombastus	Angelikawurzel	296334/1121115	1
Bombastus	Angelikawurzel	301768	1
Bombastus	Angelikawurzel	295085	2
Bombastus	Angelikawurzel	291848	1
Bombastus	Angelikawurzel	290309	1
Bombastus	Angelikawurzel	281280	7
Bombastus	Angelikawurzel	278757	4
Bombastus	Angelikawurzel	270117	1
Bombastus	Angelikawurzel	275878	1
Bombastus	Angelikawurzel	275879	1
Bombastus	Angelikawurzel	272954	1
Bombastus	Angelikawurzel	305460	1
Bombastus	Angelikawurzel	269775	2
Bombastus	Angelikawurzel	278294	1
Bombastus	Angelikawurzel	307041	3
Bombastus	Angelikawurzel	272895	1
Bombastus	Anis	305177	1
Bombastus	Anis	285777	1
Bombastus	Anis	282917	2
Bombastus	Anis	289846	2
Bombastus	Anis	285778	2
Bombastus	Artischockenblätter, ...	8202213593	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	274553	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	277846	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	270726	2
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	278108	2
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	269457	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274722	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	267863	1
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	275491	2
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	272297	8
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	267926	1
Bombastus	Beinwellkraut, geschn.	281531	1
Bombastus	Benediktenkraut, gesc...	271946	1
Bombastus	Betonienkraut, geschn.	12007205	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	280677	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	272385	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	270743	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	267077	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	287280	1
Bombastus	Bittere Mandeln	267529	1
Bombastus	Bittere Mandeln	275001	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275600	1
Bombastus	Bittere Mandeln	283369	1
Bombastus	Bittere Mandeln	284978	1
Bombastus	Bittere Mandeln	303218	2
Bombastus	Bittere Mandeln	297921	1
Bombastus	Bittere Mandeln	304961	1
Bombastus	Bittere Mandeln	305322	2
Bombastus	Bittere Mandeln	1700352	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275601	1
Bombastus	Bittere Mandeln	306048	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	268130	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	293627	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	299386	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	289869	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Bitterer Fenchel	285609	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	299385	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	280891	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	275922	4
Bombastus	Bitterer Fenchel	296877	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278686	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	240503	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	270517	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	282475	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	272781	3
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278696	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	275763	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	280305	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	276407	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	273229	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	266638	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	275848	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	270854	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	270987	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	266099	1
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	273668	2
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	267122	1
Bombastus	Dillspitzen, geschn.	50836505	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	274238	1
Bombastus	Eibischwurzel, geschält	273458	1
Bombastus	Eibischwurzel, ungesc...	270467	1
Bombastus	Eibischwurzel, ungesc...	276741	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	272704	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	265717	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	286297	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274392	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	279525	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274611	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	229090	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	268407	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	273926	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	238812	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	270733	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	275998	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	281284	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	278599	3
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	231013B	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	521203995	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	14066007	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	282032	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	276173	3
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	279070	4
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	272021	5
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	266404	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	278889	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	277130	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	284242	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	28221	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	282221	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	262792	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	288629	1
Bombastus	Ginsengwurzel	13150903	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	261756	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271459	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	274290	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	278697	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	209974	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	270047	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271460	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	231013A	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	257166	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	277431	3
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	275394	2
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	283458	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	285184	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	272831	2
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	274421	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	283708	1
Bombastus	Heidekraut, geschn.	278314	1
Bombastus	Heidelbeerblätter, ge...	272176	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	272898	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	267122	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	279686	3
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	274507	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	269870	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273668	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273778	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	248586	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	284136	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	12345	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	278856	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	269977	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	269594	4
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	279216	3
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	275393	4
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	269873	2
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	265631	1
Bombastus	Hopfenzapfen	276976	1
Bombastus	Hopfenzapfen	208502	1
Bombastus	Hopfenzapfen	271870	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	269501	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	272019	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	277848	2
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	265856	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	278758	7
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	275489	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	232339	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	281100	4
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	285263	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	277131	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	274289	5
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	276303	5
Bombastus	Isländisches Moos, ge...	13357802	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	2
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	265761	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	275106	6
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	281530	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	267365	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	274159	3
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	276260	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	277958	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	281692	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	224114	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un…	274159	1
Bombastus	Kamillenblüten	276095	5
Bombastus	Kamillenblüten	274105	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	1
Bombastus	Kamillenblüten	265419	1
Bombastus	Kamillenblüten	274106	1
Bombastus	Kamillenblüten	273667	1
Bombastus	Kamillenblüten	277959	2
Bombastus	Kamillenblüten	276307	1
Bombastus	Kamillenblüten	271781	1
Bombastus	Kamillenblüten	264997	1
Bombastus	Kamillenblüten	281103	2
Bombastus	Kamillenblüten	283710	2
Bombastus	Kamillenblüten	287855	1
Bombastus	Kamillenblüten	299185	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	1
Bombastus	Kamillenblüten	268712	1
Bombastus	Koriander	263733	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne…	275759	2
Bombastus	Kornblumenblüten ohne…	284030	1
Bombastus	Kümmel	270124	1
Bombastus	Kümmel	275849	1
Bombastus	Kümmel	282269	1
Bombastus	Lavendelblüten	279213	1
Bombastus	Lavendelblüten	274469	1
Bombastus	Lavendelblüten	268832	1
Bombastus	Leinsamen	1610	1
Bombastus	Leinsamen	295376	1
Bombastus	Leinsamen	282734	3
Bombastus	Leinsamen	274032	1
Bombastus	Leinsamen	278457	6
Bombastus	Leinsamen	269500	1
Bombastus	Liebstöckelwurzel, ge…	273001	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	275129	2
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	280678	3
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	271272	5
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	258809	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	282916	7
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	280363-3385310110	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	280363	5
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	274030	4
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	275126	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	290125	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	277597	6
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu…	285264	1
Bombastus	Magnesiumsulfat-Hepta…	277424	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	285912	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	276776	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	282574	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	81113a	1
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	13267304	1
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	273803	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	269499	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296193	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296535	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	277720	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282283	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278378	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	279405	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	280304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Mariendistelfrüchte	299483	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	284420	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278379	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	13122013a	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282034	2
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	271499	2
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	270044	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	277722	1
Bombastus	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292858	6
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	277432	2
Bombastus	Natriummonohydrogenph...	11H04-N06	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	281282	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	255719	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279634	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	278679	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	273843	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	282509	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279914	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	272956	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	276514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	246514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	275295	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	266772	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	281043	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	271499	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279214	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	285914	1
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	278233	4
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	274240	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	273387	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	270500	2
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	278926	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	276777	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	262175	1
Bombastus	Rhabarberwurzel, gepu...	11043806	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	268626	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	280306	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	279632	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	234997	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	275128	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	207294	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	270046	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	253620	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	275813	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	281843	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	277128	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	270171	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	281248	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	277512	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	270115	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	255381	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	271253	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	6011401	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	18111304	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	268321	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	278107	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	265924	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	274714	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	264100	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	275891	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g…	273963	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g…	272552	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g…	264101	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g…	280647	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges…	274610	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges…	275964	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges…	15006702	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges…	274284	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges…	276498	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273547	3
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273474	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	278109	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280581	2
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280448	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,…	275479	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,…	276453	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	282661	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	279314	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	278106	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	280890	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	220232	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	276259	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	272832	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	274237	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,…	278106	2
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	268001	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	270192	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	285185	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	2901312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	276468	6
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	903312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	278377	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	279409	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	5091305	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	3713Q2151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	286584	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesc…	274921	3
Bombastus	Tausendgüldenkraut, g…	277598	3
Bombastus	Thymian, gerebelt	277996	2
Bombastus	Thymian, gerebelt	277466	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	273909	3
Bombastus	Thymian, gerebelt	243485	1
Bombastus	Walnussschalen, geschn.	711B1206130	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	278458	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277005	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	161594	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	282270	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	288869	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	251385	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	261615	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277847	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	281533	2
Bombastus	Weidenröschenkraut, k…	281846	2
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	264044	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	272881	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	267000	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	275310	2
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	273287	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	278756	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B…	267551	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	281000	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	265417	2
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	221868	1
C	Ruprechtskraut, geschn.	11147810	3
Caaelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11294603	2
Cae	Bitterer Fenchel	Int.Ch.314090	1
Cae	Bohnenhülsen, geschn.	Int.Ch.313011	1
Cae	Heidelbeeren, getrock...	212172	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12041403	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12049607	2
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12049608	2
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	13106901	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152402	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152401	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374702	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	6341B	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374703	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113303	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	1211334	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152403	2
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113304	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147205	2
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	1214204	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147206	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	11063608	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147203	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147203-3470312131	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147202	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12323711	17
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	11229914	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	3091205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12323717	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114908	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114906	6
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	15051302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	51/AD1	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12127-NO1	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	10251314	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	19041302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...		2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	28121301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114920	11
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	13/13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12323710	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114918	17
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114904	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	8031301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114912	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	13G03-N02	21
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12021303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	11229917	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	10251307	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114910	6
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	11229906	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	3113E-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	11229905	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	23111203	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	18061308	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114919	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	5081301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	12114922	14
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	12047514	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	15080701	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	12047503	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	15080715	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	11229907	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	9071303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa…	13L13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	14263804	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	90033229	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12|24-M03	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13098702	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022444	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	5
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144602	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	15172501	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022409	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	504311092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144603	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11254805	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11017211	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12239102	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144607	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	1218411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	510211092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022404	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11218611	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	2713Q1092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184408	3
Caelo	Amfetaminsulfat	16153909	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15193204	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344609	1
Caelo	Amfetaminsulfat	lot067002	1
Caelo	Amfetaminsulfat	1807171	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15L01-B05	3
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12I24-N03	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16143001	1
Caelo	Amfetaminsulfat	17K03-B01	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16153903	4
Caelo	Amfetaminsulfat	12B06-N013	1
Caelo	Ammoniumchlorid	10176309	1
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	3
Caelo	Ammoniumchlorid	12240302	4
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	23011404	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	3091204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	24101202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	11145612	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	9139402	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	12322201	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	13104601	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	25111308	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	12322204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	3712Q-01103	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	12022308	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	72715338	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo…	13104611	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253802	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	1153803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	13289109	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231601	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231604	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231605	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231603	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	313091	1
Caelo	Angelikawurzel	11093304	1
Caelo	Angelikawurzel	12350703	9
Caelo	Angelikawurzel	12080403	1
Caelo	Angelikawurzel	12168705	2
Caelo	Angelikawurzel	5091303	1
Caelo	Angelikawurzel	12168701	3
Caelo	Angelikawurzel	12350704	2
Caelo	Angelikawurzel	9030301	1
Caelo	Angelikawurzel	12350705	1
Caelo	Angelikawurzel	15162604	2
Caelo	Angelikawurzel	6081B130109	7
Caelo	Angelikawurzel	10071306	1
Caelo	Angelikawurzel	16128006	1
Caelo	Angelikawurzel	15101304	1
Caelo	Angelikawurzel	17053304	1
Caelo	Angelikawurzel	17053301	1
Caelo	Angelikawurzel	13041711	1
Caelo	Angelikawurzel	21011402	1
Caelo	Angelikawurzel	5162606	1
Caelo	Angelikawurzel	16128002	2
Caelo	Angelikawurzel	303299	1
Caelo	Angelikawurzel	285732	2
Caelo	Angelikawurzel	17053302	1
Caelo	Angelikawurzel	14179506	2
Caelo	Angelikawurzel	Int.Ch:318090	1
Caelo	Angelikawurzel	269740	1
Caelo	Angelikawurzel	14178506	1
Caelo	Angelikawurzel	28101402	1
Caelo	Angelikawurzel	12168703	2
Caelo	Angelikawurzel	12080412	1
Caelo	Angelikawurzel	30011302	1
Caelo	Anis	15046101	5
Caelo	Anis	16165304	4
Caelo	Anis	13333907	4
Caelo	Anis	17045611	2
Caelo	Anis	16165302	1
Caelo	Anis	15398603	4
Caelo	Anis	15398602	5
Caelo	Anis	15283201	3
Caelo	Anis	16165305	5
Caelo	Anis	15046106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anis	11121705	1
Caelo	Anis	5121401	1
Caelo	Anis	15398607	1
Caelo	Anis	15046109	5
Caelo	Anis	2916E-01530	1
Caelo	Anis	17045609	1
Caelo	Anis	16165303	1
Caelo	Anis	2215M-01530	1
Caelo	Anis	17045608	1
Caelo	Anis	13037809	12
Caelo	Anis	13037807	2
Caelo	Anis	17045603	1
Caelo	Anis	13037804	7
Caelo	Anis	13037803	2
Caelo	Anis	140913a	1
Caelo	Anis	17045601	1
Caelo	Anis	13037901	1
Caelo	Anis	5091304	1
Caelo	Anis	13037808	9
Caelo	Anis	13037805	11
Caelo	Anis	15046110	1
Caelo	Anis	16165308	1
Caelo	Anis	15398605	5
Caelo	Anis	5061301	1
Caelo	Anis	4061301	1
Caelo	Anis	13037802	9
Caelo	Anis	11370308	3
Caelo	Anis	15049103	1
Caelo	Anis	16165306	3
Caelo	Anis	12360801	1
Caelo	Anis	13037801	1
Caelo	Anis	11101214	6
Caelo	Anis	11101201	1
Caelo	Anis	10081207	1
Caelo	Anis	13333913	1
Caelo	Anis	11101202	3
Caelo	Anis	15046102	8
Caelo	Anis	13333906	3
Caelo	Anis	13333909	2
Caelo	Anis	13333914	1
Caelo	Anis	11370302	4
Caelo	Anis	11101215	3
Caelo	Anis	1137033	1
Caelo	Anis	3314E-01530	1
Caelo	Anis	111101213	1
Caelo	Anis	11101203	6
Caelo	Anis	13333903	3
Caelo	Anis	13333910	4
Caelo	Anis	PrüfNr4913E-01530	1
Caelo	Anis	13333912	3
Caelo	Anis	13037808-3560412014	1
Caelo	Anis	13333901	6
Caelo	Anis	10247202	1
Caelo	Anis	11370301	10
Caelo	Anis	11101213	2
Caelo	Anis	13333916	1
Caelo	Anis	15046103	3
Caelo	Anis		1
Caelo	Anis	13333902	9
Caelo	Anis	11370303	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anis	13333908	7
Caelo	Anis	12226402	5
Caelo	Anis, zerstossen	12111303	3
Caelo	Anis, zerstossen	12111304	1
Caelo	Anis, zerstossen	4041302	1
Caelo	Anis, zerstossen	23041303	1
Caelo	Anis, zerstossen	1314990	1
Caelo	Anis, zerstossen	13149902	1
Caelo	Anis, zerstossen	15149702	1
Caelo	Anis, zerstossen	11242003	1
Caelo	Anis, zerstossen	12360803	2
Caelo	Apfelstücke wild, süß	11229805	1
Caelo	Apfelstücke, geschn.	12227301	1
Caelo	Arnikablüten	11374103	1
Caelo	Arnikablüten	12227203	1
Caelo	Arnikablüten	6112013A	1
Caelo	Arnikablüten	11285703	1
Caelo	Arnikablüten	1222702	1
Caelo	Arnikablüten	11259803	1
Caelo	Arnikablüten	11285705	1
Caelo	Arnikablüten	122227202	1
Caelo	Arnikablüten	12227202	1
Caelo	Arnikablüten	11374101	2
Caelo	Arnikablüten	11259804	1
Caelo	Arnikablüten	10081204	1
Caelo	Arnikablüten	28071201	1
Caelo	Arnikablüten	10207405	1
Caelo	Arnikablüten	11374102	2
Caelo	Arnikablüten	11374105	1
Caelo	Arnikablüten	IntCh:212032	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037607	4
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173307-3260315072	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173302	3
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173304	3
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173307	6
Caelo	Artischockenblätter, ...	2312I-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037603	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173306	2
Caelo	Artischockenblätter, ...	81232298	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037608	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13310706	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030811	3
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	112211643	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030810	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	29011302	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103202	9
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	7051302	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	14019107	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180004	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180001	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	312052	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103201	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	1213202	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180005	2
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	30101307	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180002	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	8011419	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103203	10
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180008	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030812	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Augentrostkraut, gesc…	14019102	2
Caelo	Baldrianwurzel, gepul…	15175204	1
Caelo	Baldrianwurzel, gepul…	13287402	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119002	18
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	20081303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119003	12
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1203381	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1319003	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119001	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033811	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119004	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	28101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	29101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	15175205	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13287402	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801-3564412081	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033810	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033812	8
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31101202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033809	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11349101	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103609	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103608	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103602	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103601	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196802	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033807	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	3091202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11035002	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103607	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31121201	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033805	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	2712A-02167	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033808	7
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103612	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196806	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	120338012	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	17121306	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	412A-01518	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	4021407	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	15116201	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	280889	3
Caelo	Bärentraubenblätter, …	11213005	4
Caelo	Bärentraubenblätter, …	20111210	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	1218602	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	11213010	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	12186502	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	11213011	3
Caelo	Bärentraubenblätter, …	13067802	3
Caelo	Bärentraubenblätter, …	12186503	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	15051303	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	4091301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	13067805	6
Caelo	Bärentraubenblätter, …	12186504	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	12186506	3
Caelo	Bärentraubenblätter, …	13067805-3390311080	1
Caelo	Bärentraubenblätter, …	5111301	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255010	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255012	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255014	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255008	12
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255005	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255003	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	9378812	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255016	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255009	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	13101501	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255017	6
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255011	5
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255018	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	1310502	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182204	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	14343305	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182203	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380803	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182207	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380802	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb…	13048605-3519411022	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb…	13048601	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb…	13048605	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb…	12007010	4
Caelo	Basilikumkraut, gereb…	12066404	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb…	12007008	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016707	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016711	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	18031302	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016708	5
Caelo	Beifußkraut, geschn.	14360605	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382706	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382701	7
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382705	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1081301	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016702	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1238701	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	3591A110119	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	9355403	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382702	12
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10355329	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016709	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	5
Caelo	Beinwellwurzel	116053	1
Caelo	Beinwellwurzel	2711Q-02135	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	12038203	2
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	27111205	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	10325402	5
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	13389701	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	4743554	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	10325404	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	13025901	5
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	13025902	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	9355208	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	13025903	3
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	3091301	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc…	12038202	1
Caelo	Bentonit	1311014-01	1
Caelo	Bentonit	1307016-01	1
Caelo	Bentonit	fürHerrSalloch	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges…	12112608	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges…	11083509	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Berberitzenrinde, ges…	55B110128	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges…	12112605	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges…	12112606	5
Caelo	Berberitzenrinde, ges…	12112603	2
Caelo	Besenginsterkraut, ge…	13241601	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge…	11132209	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge…	12358805	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge…	4412Q-01680	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge…	12358802	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge…	12358804	3
Caelo	Betamethason-17-valer…	12a05-no8	1
Caelo	Betamethason-17-valer…	12A05-N08	3
Caelo	Betonienkraut, geschn.	134048903	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13048906	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13367802	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007208	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007201	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	3
Caelo	Bibernellwurzel	12027403	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027405	2
Caelo	Bibernellwurzel	12027411	3
Caelo	Bibernellwurzel	12027413	1
Caelo	Bibernellwurzel	8111203	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027409	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189510	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108917	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189502	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337302	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360702	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189507	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193108	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108916	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189508	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193004	5
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303-3561412013	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108906	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193105	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193104	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	107063	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193109	15
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108905	8
Caelo	Birkenblätter, geschn.	IntCh:311092	1
Caelo	Bittere Mandeln	15193103	1
Caelo	Bittere Mandeln	5121301	1
Caelo	Bittere Mandeln	13242001	1
Caelo	Bittere Mandeln	12239604	1
Caelo	Bittere Mandeln	16221202	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443216	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371605	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13148307	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1320041	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006508	2
Caelo	Bitterer Fenchel	14255802	3
Caelo	Bitterer Fenchel	16298101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16298102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterer Fenchel	17020603	1
Caelo	Bitterer Fenchel	2150317	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443213	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1250117/15443216	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443215	4
Caelo	Bitterer Fenchel	154443204	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443202	3
Caelo	Bitterer Fenchel	15443212	3
Caelo	Bitterer Fenchel	15443209	3
Caelo	Bitterer Fenchel	15443208	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443204	7
Caelo	Bitterer Fenchel	1S443206	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443205	2
Caelo	Bitterer Fenchel	16005902	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443203	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15006506	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304-3500411070	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376406	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006507	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15141004	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006501	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408;21S08	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15007601	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376402	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376405	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	5121401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200402	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304	18
Caelo	Bitterer Fenchel	12094707	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1302081	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094724	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12094725	5
Caelo	Bitterer Fenchel	12094719	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094721	3
Caelo	Bitterer Fenchel	5061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	4061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094717	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	5
Caelo	Bitterer Fenchel	13020802	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094715	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12345678	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020801	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12167101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	7031306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094712	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	4
Caelo	Bitterer Fenchel	402311545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716-3408310191	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016330	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200401	4
Caelo	Bitterer Fenchel	27121201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	9121305	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11185501	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16061202	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	1
Caelo	Bitterer Fenchel	6091201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterer Fenchel	12362710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094705	3
Caelo	Bitterer Fenchel	14111301	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1209474	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094726	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094704	3
Caelo	Bitterer Fenchel	13148305	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13148303	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	4
Caelo	Bitterkleeblätter, ge…	12226101	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge…	13149001	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge…	13123902	2
Caelo	Bitterkleeblätter, ge…	13123901	2
Caelo	Bitterkleeblätter, ge…	12226104	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge…	1226101	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat…	13254301	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat…	103745604	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat…	10375605	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat…	132564301	1
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurz…	11115206	1
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurz…	12244504	1
Caelo	Bockshornsamen	12252602	2
Caelo	Bockshornsamen	11313203	1
Caelo	Bockshornsamen	12252603	3
Caelo	Bockshornsamen	13013801	1
Caelo	Bockshornsamen	13013803	6
Caelo	Bockshornsamen	13013805	3
Caelo	Bockshornsamen	1131206	1
Caelo	Bockshornsamen	12252601	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	14377201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	12149605	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	14057801	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	14057807	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	12149607	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	7264a110201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	15308703	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul…	13398302	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006507	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	29091201	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11233603	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030602	5
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	8301004	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	6031301	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333801	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030604	6
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	14080002	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333803	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1333802	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1103061	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030605	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	15060905	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	12358703	5
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12200801	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177203	7
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177201	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177207	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	13172404	2
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227004	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016509	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064303	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016511	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	655456	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064306	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064305	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	9311208	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	123741004	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374101	4
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	13232401	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	13232404	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374106	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349610	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349614	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349603	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374104	7
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	14125907	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184004	8
Caelo	Brennnesselblätter, g...	2381A130122	24
Caelo	Brennnesselblätter, g...	2051302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	17121205	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291414	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	intch:313011	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10282806	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10162712	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...		3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183910	11
Caelo	Brennnesselblätter, g...	29071303	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	18071202	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184503	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184502	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12195002	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10375901	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184702	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291411	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	7031302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291422	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184706	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	120375901	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291413	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184001	6
Caelo	Brennnesselblätter, g...	33/AD1	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12814001	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184005	7
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12195101	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183901	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291405	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	72085497	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	14344907	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10282807	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	1283910	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	3021401	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034402	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183914	8
Caelo	Brennnesselblätter, g...	13386801	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034403	8
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3443311112	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	20111306	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034414	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselblätter, g…	12183908	5
Caelo	Brennnesselblätter, g…	83142389	1
Caelo	Brennnesselblätter, g…	13091302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g…	12183908-3391311070	1
Caelo	Brennnesselblätter, g…	83374109	1
Caelo	Brennnesselblätter, g…	12183911	16
Caelo	Brennnesselblätter, g…	12183909	1
Caelo	Brennnesselblätter, g…	12183908-3405310181	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010607	1
Caelo	Brennnesselsamen	20111301	1
Caelo	Brennnesselsamen	12131505	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010612	2
Caelo	Brennnesselsamen	17282601	1
Caelo	Brennnesselsamen	16327003	1
Caelo	Brennnesselsamen	16327001	2
Caelo	Brennnesselsamen	15290602	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11254903	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	6631B130610	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11254902	3
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	10081202	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11254904	3
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	6441A121024	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11265003	2
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11265004	4
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11265002	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge…	11265006	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	11030707	5
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	10136408	6
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	28061202	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	13091206	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	11030701	2
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	3011E-01512	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	11030706	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	3091303	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	14111318	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	13127901	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	13101610	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	14019010	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	15039301	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	10136403	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	2271c120508	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc…	11030704	4
Caelo	Bruchkraut, geschn.	16292801	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14197204	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104507	8
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005305	3
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005303	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007507	7
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007502	2
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104505	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	12031602	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	12031601	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	12031605	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	13104401	4
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	12031604	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	13104402	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	12031606	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	13104403	5
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	12031603	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	13104404	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	13104405	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	13104406	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g…	107063	1
Caelo	Buccoblätter	13056605	1
Caelo	Buccoblätter	13056602	2
Caelo	Buccoblätter	13056601	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	13051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212814	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212809	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	2051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	5111302	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212810	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212612	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212812	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	30041301	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212817	6
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212808	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	11212807	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc…	13193203	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	8237314	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341404	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230915	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230921	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341406	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12B09-N11	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341409	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	10135201	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212812	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212811	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212822	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	13170701	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	13170704	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212807	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	11287509	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212816	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	14011401	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212813	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	14085301	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	11287501	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212806	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	11287510	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	10135216	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	10135228	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	12212804	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	101352009	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	11287503	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph…	10135223	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	10132403	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	12316301	1
Caelo	Campher	15120902	1
Caelo	Campher	18108904	2
Caelo	Campher	14310709	5
Caelo	Campher	62(17288306)	1
Caelo	Campher	17004301	14
Caelo	Campher	14310703	1
Caelo	Campher	15316807	6
Caelo	Campher	16235404	2
Caelo	Campher	14310705	1
Caelo	Campher	16235405	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	16209304	3
Caelo	Campher	6021901	1
Caelo	Campher	14310722	2
Caelo	Campher	14202807	3
Caelo	Campher	18019811	2
Caelo	Campher	15/18.B11-321658	1
Caelo	Campher	14310715	1
Caelo	Campher	18327905	1
Caelo	Campher	17288307	1
Caelo	Campher	13195323	1
Caelo	Campher	15120901	2
Caelo	Campher	15086806	1
Caelo	Campher	14224304	1
Caelo	Campher	15062702	3
Caelo	Campher	15397704	5
Caelo	Campher	15097803	2
Caelo	Campher	15097802	2
Caelo	Campher	15086801	1
Caelo	Campher	140918C	1
Caelo	Campher	150622C	1
Caelo	Campher	15316812	1
Caelo	Campher	16209310	1
Caelo	Campher	5315I-01221	1
Caelo	Campher	16209301	8
Caelo	Campher	1412023-01	5
Caelo	Campher	17004304	1
Caelo	Campher	15316823	2
Caelo	Campher	18019803	4
Caelo	Campher	18198003	1
Caelo	Campher	15316815	4
Caelo	Campher	15316819	6
Caelo	Campher	15397705	1
Caelo	Campher	14310713	9
Caelo	Campher	1410710	1
Caelo	Campher	14310718	4
Caelo	Campher	14310109	1
Caelo	Campher	15316806	2
Caelo	Campher	15320604	4
Caelo	Campher	4444A150721	1
Caelo	Campher	315E-01221	1
Caelo	Campher	14310705	13
Caelo	Campher	15316801	4
Caelo	Campher	14310710	2
Caelo	Campher	13205517	1
Caelo	Campher	12091808	1
Caelo	Campher	12091805	1
Caelo	Campher	15384201	1
Caelo	Campher	15316805	1
Caelo	Campher	162093029	1
Caelo	Campher	17004302	3
Caelo	Campher	17050605	14
Caelo	Campher	17050606	2
Caelo	Campher	13111707	1
Caelo	Campher	13111708	1
Caelo	Campher	16209305	6
Caelo	Campher	444A170221	1
Caelo	Campher	1531607	1
Caelo	Campher	17134703	1
Caelo	Campher	17288301	5
Caelo	Campher	17324104	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	17050605/1140418	1
Caelo	Campher	7061802	1
Caelo	Campher	15397701	1
Caelo	Campher	7071801	1
Caelo	Campher	18019806	9
Caelo	Campher	17288305	1
Caelo	Campher	16209309	8
Caelo	Campher	2803020-01	1
Caelo	Campher	13108118	2
Caelo	Campher	13195318	1
Caelo	Campher	2344905	1
Caelo	Campher	11286910	1
Caelo	Campher	13108106	2
Caelo	Campher	4101303	1
Caelo	Campher	12054151	2
Caelo	Campher	12054149	9
Caelo	Campher	12054114	2
Caelo	Campher	13195304	1
Caelo	Campher	12054143	1
Caelo	Campher	13195301	2
Caelo	Campher	12243701	1
Caelo	Campher	713A-01221	1
Caelo	Campher	13205512	1
Caelo	Campher	13205511	1
Caelo	Campher	16209306	1
Caelo	Campher	13205522	2
Caelo	Campher	13205522	1
Caelo	Campher	13195316	6
Caelo	Campher	13205502	1
Caelo	Campher	13195311	1
Caelo	Campher	13195314	3
Caelo	Campher	25041401	1
Caelo	Campher	13195311	1
Caelo	Campher	13195314	5
Caelo	Campher	12061411	1
Caelo	Campher	14224303	3
Caelo	Campher	12228206	1
Caelo	Campher	13205501	2
Caelo	Campher	12054142	6
Caelo	Campher	13205512	1
Caelo	Campher		1
Caelo	Campher	13205511	2
Caelo	Campher	11286905	2
Caelo	Campher	3091203	1
Caelo	Campher	2811Q-01221	1
Caelo	Campher	11032023	1
Caelo	Campher	11074509	1
Caelo	Campher	11286909	2
Caelo	Campher	12054105	1
Caelo	Campher	12054107	4
Caelo	Campher	12054124	2
Caelo	Campher	12228205	1
Caelo	Campher	13195326	3
Caelo	Campher	4031503	1
Caelo	Campher	12344905	2
Caelo	Campher	914E-01221	1
Caelo	Campher	13195322	7
Caelo	Campher	12054141	3
Caelo	Campher	14224303	1
Caelo	Campher	120564113	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	12054113	1
Caelo	Campher	14202801	3
Caelo	Campher	13K28-04-294937	1
Caelo	Cayennepfeffer, gepul…	13205106	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	14009305	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	10381906	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	15301904	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock…	13142101	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock…	13237903	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock…	13237901	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock…	10281118	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock…	10281112	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock…	10281104	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259306	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	12329103	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13112102	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	14069209	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	16051402	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	1427910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	130715	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	18187903	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	17160503	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	16349708	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	16349706	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	16169805	3
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	14275910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	15350703	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	13I27-N06	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	18187960	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	16349704	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy…	15219805	2
Caelo	Coffeincitrat	13D30-N02	9
Caelo	Coffeincitrat	11F21-N05	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	12136501	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	12136504	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	12136503	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	12136506	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	12136507	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	1213650	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	13360204	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	15207601	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g…	15372603	1
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330401	5
Caelo	Damianablätter, geschn.	11026607	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330402	7
Caelo	Damianablätter, geschn.	12064103	3
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330407	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330403	2
Caelo	Dexamfetaminsulfat	C9H13N14	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	13267604	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	13267608	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	15295903	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	15295907	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	15295905	4
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	16106202	5
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	12142508	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	16106203	4
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	17097502	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	17097508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	18115202	3
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	18115205	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	12142503	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	15F18-B07-322054	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen…	13267603	1
Caelo	Dillfrüchte	12342904	7
Caelo	Dillfrüchte	12342901	2
Caelo	Dillfrüchte	12038304	4
Caelo	Dillfrüchte	12289901	1
Caelo	Dillfrüchte	9189003	1
Caelo	Dillfrüchte	12342906	2
Caelo	Dillfrüchte	12342903	1
Caelo	Dillfrüchte	12342908	2
Caelo	Dillfrüchte	12342909	5
Caelo	Dillfrüchte	16040406	1
Caelo	Dillfrüchte	16348702	2
Caelo	Dillfrüchte	16348707	1
Caelo	Dillfrüchte	12038302	2
Caelo	Dillspitzen, geschn.	15178603	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007608	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007605	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007601	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295109	1
Caelo	Dostenkraut	11340705	1
Caelo	Dostenkraut	11340708	1
Caelo	Dostenkraut	11340709	1
Caelo	Dostenkraut	12360901	6
Caelo	Dostenkraut	11340703	2
Caelo	Dostenkraut	12360902	3
Caelo	Dostenkraut	12360904	1
Caelo	Eberraute, geschn.	2091305	1
Caelo	Eberwurzel	25111306	1
Caelo	Eberwurzel	13130301	6
Caelo	Eberwurzel	13033501	1
Caelo	Eberwurzel	13130303	1
Caelo	Eberwurzel	13130304	1
Caelo	Eberwurzel	12232803	1
Caelo	Eberwurzel	23071203	1
Caelo	Eberwurzel	12144804	1
Caelo	Eberwurzel	14347401	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut…	12343102	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut…	13386908	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut…	12343103-3466312121	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	24101201	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	10375707	2
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	12369007	3
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	11265103	5
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	11265102	9
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	7011301	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	2401311647	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	15029906	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	14019202	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	12369006	5
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	22041303	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	11265104	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	11265106	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	12369001	3
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	10375702	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc…	12369002	3
Caelo	Econazolnitrat	ECN140301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11101205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	5
Caelo	Efeublätter, geschn.	8061205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	10011401	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121305	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	27111301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225602	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	4011301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225603	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225605	5
Caelo	Efeublätter, geschn.	2031301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	15101203	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	20111211	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	12162503	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	11265503	5
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	11265502	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661c111011	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	3051306	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	12162505	2
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	11061305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	3091305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	13166701	3
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	14111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	1216504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	12162504	12
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	20111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc…	28061303	1
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328202	3
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328207	2
Caelo	Eibischblätter, geschn.	13199604	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	3
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12368906	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13057103	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	6071A130116	10
Caelo	Eibischwurzel, geschält	15104503	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101907	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	26091201	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101905	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Caelo	Eibischwurzel, ungesc…	270114	1
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	10261513	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360311	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314911	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146103	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314908	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360312	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360304	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	280814A	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146109	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314904	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10061504	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314905	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314903	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314910	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1081401	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314901	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360308	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351205	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360309	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	5091302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351201	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351203	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10238612	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348613	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348612	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	11
Caelo	Eichenrinde, geschn.	22081204	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	161212	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351208	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	9357419	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	16081305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348615	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221101	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	7021302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	8
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26081302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	41109-4-P	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	19032013	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351202	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14111316	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351209	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221104	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	123test	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	3041301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207-3384310110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360302	6
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348605	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1135121o	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd…	1512210007	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd…	10354412	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd…	10354404	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd…	12175908	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd…	12175906	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd…	10354415	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187601	15
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031106	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	19111205	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031103	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	110031110	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031110	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031105	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031108	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151003	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383005	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188202	14
Caelo	Eisenkraut, geschn.	6111301	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	2x12188202	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12178601	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	15012405	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188203	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	4651b120611	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383002	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13351401	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151001	17
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	15011403	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	14215601	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	19071304	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Int.Ch:313091	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	30011301	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	13156102	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263411	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244608	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244607	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	6311B130305	2
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263404	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	5122013c	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117909	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1320902	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	72878477	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	8312901	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202905	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202902	11
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101411	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103408	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101406	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101413	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101408	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	7111201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103404	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101410	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103405	7
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103407	6
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225504	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225505	2
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225502	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge…	12225206	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge…	122250204	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge…	12225202	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge…	12225203	3
Caelo	Eucalyptusblätter, ge…	11307708	2
Caelo	Eucalyptusblätter, ge…	9346811	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186002	15
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	14163102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	6011402	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	13203008	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186005	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	121860006	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186001	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	10061301	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11340801	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	eztetdt	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186006	7
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	10
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	1286003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186004	11
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11254001	2
Caelo	Flohsamen	12185502	1
Caelo	Flohsamen	12140301	7
Caelo	Flohsamen	10291205	1
Caelo	Flohsamen	15190303	4
Caelo	Flohsamen	13305907	5
Caelo	Flohsamen	10061503	1
Caelo	Flohsamen	10291206	1
Caelo	Flohsamen	13305910	4
Caelo	Flohsamen	13234309	1
Caelo	Flohsamen	12185504	10
Caelo	Flohsamen	7380a120911	1
Caelo	Flohsamen	13234310	3
Caelo	Flohsamen	15190304	3
Caelo	Flohsamen	12276510	1
Caelo	Flohsamen	12185509	5
Caelo	Flohsamen	10291204	1
Caelo	Flohsamen	12185503	3
Caelo	Flohsamen	13305906	2
Caelo	Flohsamen	11185803	1
Caelo	Flohsamen	11185811	4
Caelo	Flohsamen	13305904	2
Caelo	Flohsamen	13305903	1
Caelo	Flohsamen	10291207	6
Caelo	Flohsamen	12185508	4
Caelo	Flohsamen	15190306	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	12153303	7
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	125306	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	12153301	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	12153305	25
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11063605	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11182805	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	1118206	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	21081203	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	1100912	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11002906	5
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11182807	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11182801	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	8121201	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	1215305	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	1406211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	12153307	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	15147002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	14066008	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	14066003	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	14066002	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141106-3545412081	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	27011401	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	9011405	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	5013I1616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141106	8
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141103-3456311103	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	131411002	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141105	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141103-3400310161	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141103-3382319003	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13091304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	3613M01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	intch:318080	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	2081304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141102	6
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	1215309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141103	36
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	13141101	7
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	H-040513-2	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	1213309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	11182804	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	5041301	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	12342901	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge…	12153306	5
Caelo	Galgantwurzelstock	12125004	2
Caelo	Galgantwurzelstock	12330306	2
Caelo	Galgantwurzelstock	16196904	1
Caelo	Galgantwurzelstock	15128008	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12330303	1
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	1
Caelo	Galgantwurzelstock	1215004	1
Caelo	Galgantwurzelstock	16196901	1
Caelo	Gänseblümchen	12133703	1
Caelo	Gänseblümchen	12133704	1
Caelo	Gänseblümchen	12133705	1
Caelo	Gänseblümchen	11068308	1
Caelo	Gänseblümchen	11103201	2
Caelo	Gänseblümchen	1210a120215	2
Caelo	Gänseblümchen	11103203	2
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	11016404	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	20081202	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	8111204	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	11016407	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	11328109	13
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	11328110	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	11328112	2
Caelo	Gänsefingerkraut, ges…	11328105	7
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12017914	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	11307901	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	11307903	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12017907	3
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12017912	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12017913	2
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12343308	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12343305	3
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12343302	4
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	5122013e	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	12343303	6
Caelo	Geißrautenkraut, gesc…	11175104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	17042002	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	15120202	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	14309503	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	14017706	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	13262907	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319201	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319206	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319206	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	11182903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	25041313	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	17042003	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	12157208	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	M-220413-2	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	12157202	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	11265908	2
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	11265903	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	10213213	2
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	11265902	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiu...	12157207	1
Caelo	Gewürznelken	12095807	5
Caelo	Gewürznelken	14057602	1
Caelo	Gewürznelken	12095802	1
Caelo	Gewürznelken	13371309	1
Caelo	Gewürznelken	12266505	1
Caelo	Gewürznelken	12095806	2
Caelo	Gewürznelken	11233305	1
Caelo	Gewürznelken	5398872	1
Caelo	Gewürznelken, gepulve...	14180001	1
Caelo	Gewürznelken, gepulve...	12355303	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12373604	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340906	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	15077407	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151709	2
Caelo	Ginsengwurzel	12080218	1
Caelo	Ginsengwurzel	13341001	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12336801	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319002	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319004	10
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386903	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386901	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14018404	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280309	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280310	6
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343109	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319003	22
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	20111209	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280308	9
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	17091203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280301	4
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	265283	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	15061203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11207010	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	112080308	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4021405	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	27121302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319006	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343105	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319007	21

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343106	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14112012	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343103	17
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	28051302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2656153	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343101	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4113A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	314050-1-p	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343102	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	6081302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4091302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343104	5
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	4011M-01778	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352008	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352010	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	8041401	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	14008203	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136706	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136710	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11374611	2
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11374609	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11052314	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11374606	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11052318	2
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11374615	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11052315	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges…	11374602	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280017	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280014	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280012	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280015	3
Caelo	Hagebutten	12064209	4
Caelo	Hagebutten	12029011	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	12029008	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	13048701	2
Caelo	Hagebutten	13048704	1
Caelo	Hagebutten	13048704	3
Caelo	Hagebutten	12064212	2
Caelo	Hagebutten	13097405	1
Caelo	Hagebutten	12064209	1
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebutten	12064212	3
Caelo	Hagebutten	12064201	1
Caelo	Hagebutten	2103311542	1
Caelo	Hagebutten	12064210	3
Caelo	Hagebutten	12064207	3
Caelo	Hagebutten	1512211542	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	19111204	1
Caelo	Hagebutten	16111201	1
Caelo	Hagebutten	12064202	1
Caelo	Hagebutten	12064202	1
Caelo	Hagebutten	307211542	1
Caelo	Hagebutten	12064210	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hagebutten	114Q-01542	1
Caelo	Hagebutten	12064207	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12288302	6
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	10101206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	9121301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12064207	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	11301407	12
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	13317805	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12357504	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	5091301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	11301401	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	2851A120904konv.	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	11301405	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	14050704	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	14050705	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12357502	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	25061203	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	15061210	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12357501	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12288301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	10157309	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	7031305	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	11301403	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	12357505	6
Caelo	Hagebuttenschalen, ge…	13317801	2
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	12165805	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	14356103	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	13269905	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	13269904	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	12164802	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	10102915	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	13269902	2
Caelo	Hamamelisblätter, ges…	12164804	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123701	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123703	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	12330001	14
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	1233001	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	Int.Ch:212150	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	12330002	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	71035467	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	12330005	5
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	11103105	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	11247302	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	11103107	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	20111213	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	21011306	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	72439069	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	4021406	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	6101201	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	12330003	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	15101313	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc…	1230004	1
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014204	4
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270516	1
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014206	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11102901	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	28061201	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011209	3
Caelo	Heidekraut, geschn.	19111203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heidekraut, geschn.	13367502	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	9291512	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	13009901	3
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	1300907	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	9367603	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	3091302	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	12140201	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	12140204	4
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	13009903	4
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	23111201	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	13009907	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	12140206	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge…	13009904	3
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	12183704	4
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	10265601	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	18101307	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	13130501	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	13130504	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	10265603	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	12183701	2
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	10273711	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	10273709	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	10273708	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock…	26061301	1
Caelo	Hennablätterpulver	12122301	2
Caelo	Hennablätterpulver	12122310	3
Caelo	Hennablätterpulver	13262803	2
Caelo	Hennablätterpulver	12267311	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges…	11293004	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges…	12376408	2
Caelo	Herzgespannkraut, ges…	12376403	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges…	5061203	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges…	12376407	1
Caelo	Heublume	11099916	1
Caelo	Heublume	13097301	1
Caelo	Heublume	14121301	1
Caelo	Heublume	13099205	1
Caelo	Heublume	12317110	2
Caelo	Heublume	13097302	9
Caelo	Heublume	3713F-01459	1
Caelo	Heublume	3713E-01459	1
Caelo	Heublume	12371707	1
Caelo	Heublume	11099915	1
Caelo	Heublume	12317108	3
Caelo	Heublume	1231702	1
Caelo	Heublume	12317102	3
Caelo	Heublume	12317104	10
Caelo	Heublume	12317101	8
Caelo	Heublume	11099909	1
Caelo	Heublume	25101202	1
Caelo	Heublume	11099914	1
Caelo	Heublume	12317107	13
Caelo	Heublume	11099902	1
Caelo	Heublume	11099912	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504-3428311150	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	3
Caelo	Hibiscusblüten	12007306	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hibiscusblüten	12267501	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	3
Caelo	Hibiscusblüten	11036511	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036512	1
Caelo	Hibiscusblüten	7121301	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267503	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267507	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2271C120508	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	14018803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	IntCh:311090	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030704	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362704	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1236705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11071301	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12368706	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038003	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	6859427	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	30011408	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710	13
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038002	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1310603	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	231013c	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362709	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710-3432311160	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362711	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362708	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101605	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362707	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101602-347312141	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	7011402	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	20081311	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9011404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	314U1511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12392709	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101603	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362705	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13127901	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101604	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136412	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013407	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013409	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	307211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013411	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103101	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9081205	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	25091201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2909211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9101204	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18101203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103108	8
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11121201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103109	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	22081201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1210315	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	17121203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	21051302	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030706	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362706	28
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18041304	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013410	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	713E-01511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	8031307	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030707	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362702	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12130107	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103111	15
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	1132820111-14	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328204	3
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328208	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328203	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	269595	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	15101202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11036404	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328201	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11036410	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	14061201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11036401	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11036406	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328206	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11091202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354201	11
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328207	8
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328205	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	13344203	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354209	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354206	4
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	3121301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354503	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12254202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354203-3396310111	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354207	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354001	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354205	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	10061301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354202	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	11328209	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354204	16
Caelo	Hirtentäschelkraut, g…	12354203	13
Caelo	Holunderbeeren	12267801	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	1029310	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	1571A121022	14
Caelo	Holunderblüten, gereb…	10291308	2
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221902	10
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221904	10
Caelo	Holunderblüten, gereb…	1571a121022	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	31051301	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221905	7
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221904-3360319071	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221906	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	10291312	2
Caelo	Holunderblüten, gereb…	10291310	5
Caelo	Holunderblüten, gereb…	14111317	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	10291309	3
Caelo	Holunderblüten, gereb…	13244602	2
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221910	2
Caelo	Holunderblüten, gereb…	13244601	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Holunderblüten, gereb…	5122013d	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221909	1
Caelo	Holunderblüten, gereb…	12221907	4
Caelo	Hopfenzapfen	12380103	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	1
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	6
Caelo	Hopfenzapfen	12008315	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008302	1
Caelo	Hopfenzapfen	5021306	1
Caelo	Hopfenzapfen	1451b120817	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008309	3
Caelo	Hopfenzapfen	12008313	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	1
Caelo	Hopfenzapfen	15061211	1
Caelo	Hopfenzapfen	120008312	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12008307	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	6
Caelo	Hopfenzapfen	12092001	2
Caelo	Hopfenzapfen	12006305	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804	3
Caelo	Hopfenzapfen	13123806	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804-3563412081	1
Caelo	Hopfenzapfen	4756769	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803-3505411011	1
Caelo	Hopfenzapfen	131223805	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	1
Caelo	Hopfenzapfen	30121301	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123807	1
Caelo	Hopfenzapfen	4111304	1
Caelo	Hopfenzapfen	14068007	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123902	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221807	1
Caelo	Hopfenzapfen	13187602	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	7
Caelo	Hopfenzapfen	12221805	3
Caelo	Hopfenzapfen	1451B130107	6
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	3
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	9
Caelo	Hopfenzapfen	10240308	1
Caelo	Hopfenzapfen	6091303	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221804	1
Caelo	Huflattichblätter, ge…	Int.Ch:Now16081	1
Caelo	Huflattichblätter, ge…	23041302	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo…	18316002	2
Caelo	Hydromorphonhydrochlo…	15393605	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo…	16273604	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo…	14210405	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo…	16123805	2
Caelo	Indische Flohsamen	3051303	1
Caelo	Indische Flohsamen	413E-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	10011303	1
Caelo	Indische Flohsamen	18061804	1
Caelo	Indische Flohsamen	28111703	1
Caelo	Indische Flohsamen	15121901	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121202	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121201	1
Caelo	Indische Flohsamen	11185811	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Indische Flohsamen	15081503	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249319	2
Caelo	Indische Flohsamen	8041702	1
Caelo	Indische Flohsamen	9011302	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252709	1
Caelo	Indische Flohsamen	5091319	1
Caelo	Indische Flohsamen	4114001	1
Caelo	Indische Flohsamen	23011505	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276527	1
Caelo	Indische Flohsamen	19061308	1
Caelo	Indische Flohsamen	29061510	1
Caelo	Indische Flohsamen	11061405	1
Caelo	Indische Flohsamen	14031408	1
Caelo	Indische Flohsamen	142660	1
Caelo	Indische Flohsamen	26011401	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101302	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249315	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276501	2
Caelo	Indische Flohsamen	12276511	1
Caelo	Indische Flohsamen	1227506	1
Caelo	Indische Flohsamen	18071301	1
Caelo	Indische Flohsamen	16121302	1
Caelo	Indische Flohsamen	14246602	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	13310602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	13310604	4
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	12164911-3368319002	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	19121201	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	13100605	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	13100602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	11325719	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	11325712	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	11325715	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	11325716	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	11325703	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	12180604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	13100604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	13092013B	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	12164901	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge…	12164911	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187002	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	15297605	2
Caelo	Isländisches Moos, ge…	15297603	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	15297601	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	11101601	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187102	20
Caelo	Isländisches Moos, ge…	14304409	6
Caelo	Isländisches Moos, ge…	14304407	2
Caelo	Isländisches Moos, ge…	14304403	2
Caelo	Isländisches Moos, ge…	14304401	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	14304402	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	13350807	4
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12197002	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	11101607	8
Caelo	Isländisches Moos, ge…	13350805	4
Caelo	Isländisches Moos, ge…	11053916	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187103	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	11053911	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	4912E-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	9052804	2
Caelo	Isländisches Moos, ge…	13350803	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isländisches Moos, ge…	1287102	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12382806	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187107	1
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187109	4
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187108	4
Caelo	Isländisches Moos, ge…	12187106	2
Caelo	Jasminblüten	12143203	3
Caelo	Johannisbeeren, schwa…	12272804	3
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185608	18
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5021301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092201	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	1185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13091303	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092209	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	111185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203204	6
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203205	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	30011401	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	132203204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	15068105	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	16041301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185607	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126910	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126907	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126901	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126905	2
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	19011303	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	1216907	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	8101202	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052629	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141910	8
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	24051301	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141912	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	20080410-3	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141905	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141915	4
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052622	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052610	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105822	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239703	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	IntCh:217002	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1303002-01	5
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141920	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105812	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390307	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239701	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141930	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390303	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1011M-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13141926	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239702	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214924	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141924	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105818	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	3812Q-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	700544	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141919	4
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214190	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	6011405	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105811	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105808	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057905	1
Caelo	Kaliumhydroxid	13275207	1
Caelo	Kaliumhydroxid	11165708	1
Caelo	Kaliumhydroxid	13275201	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12382611	1
Caelo	Kaliumhydroxid	11165705	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382606	2
Caelo	Kaliumhydroxid	27111310	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057906	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382601	2
Caelo	Kaliumhydroxid	17091202	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382603	4
Caelo	Kaliumhydroxid	12057908	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057912	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12066502	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	15061202	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	24081203	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	13101306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12275604-3544411013	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12275604	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	241013010	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12056703	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12066501	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12275602	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12239008	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12056701	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	7061302	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12295904	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	6701B130103	21
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12295901	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	8031306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12295902	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	28121205	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	12295903	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge…	313060	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un…	12066501	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un…	284875	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, un…	13127801	1
Caelo	Kamillenblüten	22011303	1
Caelo	Kamillenblüten	12111903	2
Caelo	Kamillenblüten	12244803	3
Caelo	Kamillenblüten	17101204	1
Caelo	Kamillenblüten	11101203	1
Caelo	Kamillenblüten	11214810	1
Caelo	Kamillenblüten	12361702	6
Caelo	Kamillenblüten	27091203	1
Caelo	Kamillenblüten	26081303	1
Caelo	Kamillenblüten	12244802	4
Caelo	Kamillenblüten	5081201	1
Caelo	Kamillenblüten	12059606	2
Caelo	Kamillenblüten	12337610	1
Caelo	Kamillenblüten	AKD5	1
Caelo	Kamillenblüten	22081202	1
Caelo	Kamillenblüten	10081201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenblüten	13111201	1
Caelo	Kamillenblüten	13061201	1
Caelo	Kamillenblüten	16111202	1
Caelo	Kamillenblüten	IntCh:313011	1
Caelo	Kamillenblüten	12294802	15
Caelo	Kamillenblüten	12299703	2
Caelo	Kamillenblüten	20021313	1
Caelo	Kamillenblüten	12244805	4
Caelo	Kamillenblüten	12244803	1
Caelo	Kamillenblüten	13031306	1
Caelo	Kamillenblüten	12244804	2
Caelo	Kamillenblüten	12299701	1
Caelo	Kamillenblüten	19041306	1
Caelo	Kamillenblüten	12361701	3
Caelo	Kamillenblüten	13014501	1
Caelo	Kamillenblüten	22111202	1
Caelo	Kamillenblüten	12337601	1
Caelo	Kamillenblüten	22111201	1
Caelo	Kamillenblüten	12337607	2
Caelo	Kamillenblüten	19111207	1
Caelo	Kamillenblüten	12361707	4
Caelo	Kamillenblüten	12337608	1
Caelo	Kamillenblüten	12361706	3
Caelo	Kamillenblüten	12361706	1
Caelo	Kamillenblüten	13011406	1
Caelo	Kamillenblüten	13210905	3
Caelo	Kamillenblüten	12361704	1
Caelo	Kamillenblüten	13210905	1
Caelo	Kamillenblüten	13288405	3
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3546411013	1
Caelo	Kamillenblüten	14276804	3
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3478312171	1
Caelo	Kamillenblüten	13210903	1
Caelo	Kamillenblüten	11218501	1
Caelo	Kamillenblüten	15258504	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901	3
Caelo	Kamillenblüten	11169607	1
Caelo	Kamillenblüten	13210906	1
Caelo	Kamillenblüten	12361707	2
Caelo	Kamillenblüten	12294804	1
Caelo	Kamillenblüten	15258505	1
Caelo	Kamillenblüten	15090003	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206516	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183007	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183001	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206514	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	16202410	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065906	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206501	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183009	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065905	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183013	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206507	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283010	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283001	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25071402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11061406	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11041402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338201	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202403	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338209	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202404	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338203	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25111303	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202401	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	505125	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338206	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232102	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13026003	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13260502-3537411072	1
Caelo	Kardamomfrüchte	11309110	1
Caelo	Klatschmohnblüten, ge…	12330205	1
Caelo	Kleines Habichtskraut…	3611b111005	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	107063	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295802	4
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	10073213	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122802	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	1100801	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295807	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295808	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295805	3
Caelo	Königskerzenblüten, g…	13229701	2
Caelo	Königskerzenblüten, g…	521505390	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11020902	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11020713	2
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12170906	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	16081201	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	1219203	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12317104	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12192904	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12170901	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12192907	3
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12192905	5
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11233401	4
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11333402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11233402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	18031301	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12192903	3
Caelo	Königskerzenblüten, g…	12192901	3
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11366403	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11020714	4
Caelo	Königskerzenblüten, g…	13229702	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11366402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g…	11020802	2
Caelo	Koriander	9285707	1
Caelo	Koriander	27061305	1
Caelo	Koriander	13010304	1
Caelo	Koriander	4091305	1
Caelo	Koriander	13010306	2
Caelo	Koriander	13010302	2
Caelo	Koriander	12080905	1
Caelo	Koriander	12080906	1
Caelo	Koriander	16010201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Koriander	18010209	1
Caelo	Koriander	16010209	1
Caelo	Koriander	12080901	2
Caelo	Koriander	14031316	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	11059211	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	11059209	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	11059206	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	12232501	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	12060203	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	12060205	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	15206601	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	14323302	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne…	12060202	2
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	1512Q-01505	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	13105003	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	12133901	3
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	12133909	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	13105001	10
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	12133906	2
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	11037409+110374	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge…	12376706	1
Caelo	Kubeben	11081903	1
Caelo	Kümmel	15409105	1
Caelo	Kümmel	16308503	1
Caelo	Kümmel	18121717	1
Caelo	Kümmel	11121704	1
Caelo	Kümmel	27121202	1
Caelo	Kümmel	16308501	1
Caelo	Kümmel	16165308	1
Caelo	Kümmel	2041017/16308501	1
Caelo	Kümmel	15409103	2
Caelo	Kümmel	15097108	4
Caelo	Kümmel	16308502	1
Caelo	Kümmel	17256303	1
Caelo	Kümmel	1509101	1
Caelo	Kümmel	2103311537	1
Caelo	Kümmel	11003211	1
Caelo	Kümmel	811E-01537	1
Caelo	Kümmel	13041901	1
Caelo	Kümmel	13306003	1
Caelo	Kümmel	290416	1
Caelo	Kümmel	15097111	1
Caelo	Kümmel	13397102	2
Caelo	Kümmel	15097103	3
Caelo	Kümmel	11003207	1
Caelo	Kümmel	15097115	6
Caelo	Kümmel	13397104	2
Caelo	Kümmel	13397105	8
Caelo	Kümmel	13306004	1
Caelo	Kümmel	15097109	1
Caelo	Kümmel	13306005	2
Caelo	Kümmel	13306006	4
Caelo	Kümmel	13306008	1
Caelo	Kümmel	15097107	2
Caelo	Kümmel	15097101	8
Caelo	Kümmel	13091401	1
Caelo	Kümmel	12343403	1
Caelo	Kümmel	13041903	1
Caelo	Kümmel	1222608	1
Caelo	Kümmel	15409104	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kümmel	11003217	5
Caelo	Kümmel	9267815	1
Caelo	Kümmel	15097116	1
Caelo	Kümmel	12226601	1
Caelo	Kümmel	12226603	7
Caelo	Kümmel	12226604	5
Caelo	Kümmel	4061303	1
Caelo	Kümmel	13306002	5
Caelo	Kümmel	11378309	1
Caelo	Kümmel	12226504	1
Caelo	Kümmel	12226608	4
Caelo	Kümmel	413M	1
Caelo	Kümmel	12226609	5
Caelo	Kümmel	12226614	2
Caelo	Kümmel	12226611	3
Caelo	Kümmel	12226612	8
Caelo	Kümmel	1226608	1
Caelo	Kümmel	12226606	2
Caelo	Kümmel	12226501	5
Caelo	Kümmel, zerstossen	12116904	3
Caelo	Kümmel, zerstossen	13367101	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe…	3411M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe…	2913U-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe…	12157107	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe…	3211M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe…	10L15-NO6	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249001	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14073603	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	140736306	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186905	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	122490911	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186910	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081206	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249011	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081202	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	2x11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239303	2
Caelo	Lapachorinde, geschn.	11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	8
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298305	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298308	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	19061301	1
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	1
Caelo	Lavendelblüten	1318501	1
Caelo	Lavendelblüten	13185006	1
Caelo	Lavendelblüten	13159601	1
Caelo	Lavendelblüten	13336008	1
Caelo	Lavendelblüten	13387204	1
Caelo	Lavendelblüten	12031302	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3415310152	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3389311070	1
Caelo	Lavendelblüten	12088006	3
Caelo	Lavendelblüten	12088005	3
Caelo	Lavendelblüten	13185003	10
Caelo	Lavendelblüten	19071303	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001	27
Caelo	Lavendelblüten	12088003	8
Caelo	Lavendelblüten	12088002	4
Caelo	Lavendelblüten	27091202	1
Caelo	Lavendelblüten	11327903	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lavendelblüten	15061209	1
Caelo	Lavendelblüten	15061201	1
Caelo	Lavendelblüten	11054107	1
Caelo	Lavendelblüten	11054106	2
Caelo	Lavendelblüten	11054104	2
Caelo	Lavendelblüten	6091304	1
Caelo	Lavendelblüten	11327905	2
Caelo	Lavendelblüten	13185002	1
Caelo	Leinsamen	12321604	2
Caelo	Leinsamen	11199006	1
Caelo	Leinsamen	12092104	2
Caelo	Leinsamen	15006605	1
Caelo	Leinsamen	15006607	1
Caelo	Leinsamen	12186901	2
Caelo	Leinsamen	15321902	1
Caelo	Leinsamen	12382002	2
Caelo	Leinsamen	3615A-02240	1
Caelo	Leinsamen	28051303	1
Caelo	Leinsamen	16040001	1
Caelo	Leinsamen	16011403	3
Caelo	Leinsamen	16040002	1
Caelo	Leinsamen	12321602	4
Caelo	Leinsamen	16040005	1
Caelo	Leinsamen	16355401	2
Caelo	Leinsamen	12321601	1
Caelo	Leinsamen	12092103	3
Caelo	Leinsamen	21081703	1
Caelo	Leinsamen	7307A170619	2
Caelo	Leinsamen	11365507	1
Caelo	Leinsamen	11365508	1
Caelo	Leinsamen	16355402	3
Caelo	Leinsamen	17067204	1
Caelo	Leinsamen	12092102	4
Caelo	Leinsamen	15006005	1
Caelo	Leinsamen	15006602	1
Caelo	Leinsamen	28051403	1
Caelo	Leinsamen	12382006	3
Caelo	Leinsamen	12321607	1
Caelo	Leinsamen	18111302	1
Caelo	Leinsamen	12321606	2
Caelo	Leinsamen	4713U02240	1
Caelo	Leinsamen	13262702	1
Caelo	Leinsamen	13296702	3
Caelo	Leinsamen	13262703	3
Caelo	Leinsamen	11199003	1
Caelo	Leinsamen	12382004	1
Caelo	Leinsamen	1326703	2
Caelo	Leinsamen	13140305	1
Caelo	Leinsamen	13412804	1
Caelo	Leinsamen	13296705	5
Caelo	Leinsamen	13262704	2
Caelo	Leinsamen	7307A141201	2
Caelo	Leinsamen	15006601	2
Caelo	Leinsamen	15053702	1
Caelo	Leinsamen	13296707	1
Caelo	Leinsamen	15061201	1
Caelo	Leinsamen	7370A131104	1
Caelo	Leinsamen	1232006	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	11181611	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169002	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169012	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12189002	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169006	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169007	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	107063	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169010	2
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169008	4
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12169009	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	11181609	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	13385005	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	4312M-02150	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge…	12189001	1
Caelo	Lindenblätter, geschn.	1611A121120	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101702	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403	5
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15111301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101701	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702-3355319071	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170701	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15068302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	Int.Ch:210140	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	9206604	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	268709	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	10273608	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086307	3
Caelo	Lindenblüten, geschn.	272958	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170703	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	1210702	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	10273606	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	28031302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403-348012102	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101708	1
Caelo	Lorbeerblätter	12299101	1
Caelo	Lorbeerblätter	12299106	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	10121602	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	806212165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	11030311	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	11030313	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	11030314	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	12236003	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13317903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	17121305	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13199202	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13019802-3395310101	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13108802	11
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13108801	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	Ch.-B.:13019802	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	Int.Ch:318090	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B100902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13019805	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13018902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13019801	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	13019802	19
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	12236005	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	11030305	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	11371903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	12236001	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	2112122165	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	12236002	8
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	20111202	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	1103011	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	8111205	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	7341703	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu…	11030309	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	11217109	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	11030311	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	11217107	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	11371904	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	9011403	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	7031305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	11371902	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	1127102	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	1137907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	13091305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	107063	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W…	11371907	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	11003313	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	10024710	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	14376603	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	14376602	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	14166504	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	14166502	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	14166501	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	13329705	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363110	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	13329702	8
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	11003307	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363109	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12367916	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363106	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363103	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363104	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363102	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	11003311	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363108	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	1140317	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	16161308	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	16161303	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc…	12363107	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13355801	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021709	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134202	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	4331b111205	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029302	24
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134205	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134201	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021707	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134203	12
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029306	3
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326211	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326213	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349302	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349305	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349308	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704-3372319032	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1227501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10051301	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704	4
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275703	3
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349307	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1225702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275701	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381601	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188803	10
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	4912E-01685	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188703	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188704	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188702	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381602	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188806	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188807	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188801	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	62487517	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188805	13
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141811	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141814	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	11345609	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	16094014	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	17034304	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354618	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194706	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354604	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141817	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194713	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354605	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	1512I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354615	8
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194702	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194721	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194707	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354612	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	1.02.14	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354608	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	1304C004	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354613	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354610	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354609	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	16094004	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12354606	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141806	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194713-3490312103	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141808	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141807	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	1108024-01	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	11345606	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	11345623	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	13194701	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	5210I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	12141803	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa…	11345624	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	12336926	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	13030104	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	12138521	4
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	11369529	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	11369526	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	11194001	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	12336915	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	13030107	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	90744129	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	13183702	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	12336914	5
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	6012014B	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	113695625	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	1213E-01835	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	10371111	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	10104201	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	11369525	6
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	12119901/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	11369252	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	12c27-n06	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	1206019-01	5
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta…	11369509	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280404	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277201	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325905	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277202	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280405	10
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325904	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277205	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	7
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325902	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277207	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325907	4
Caelo	Maisgriffel, geschn.	280363	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113303	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212711	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168912	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	9292602	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168909	6
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168910	8
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168907	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113304	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	6051302	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168908	6
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168902	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168904	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168905	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168906	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	27011402	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168903	10
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168901	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	14073902	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290515	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	2131B120529	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310001	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310004	4
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290502	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310009	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310008	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	20111302	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174207	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174213	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174217	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	28061203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310006	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351307	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040106	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	8121202	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	27021301	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187405	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187404	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501	6
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351309	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357904	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	20061201	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187505	3
Caelo	Malvenblüten, geschn.	9311104	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13040402	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301-3409310112	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501-3414310132	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	18111303	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351301	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187502	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357902	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267302	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001408	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001402	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101312	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101306	1
Caelo	Manna, gepulvert	11071311	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308802	2
Caelo	Manna, gepulvert	11003611	1
Caelo	Manna, geschn.	15219005	1
Caelo	Manna, geschn.	13041712	1
Caelo	Manna, geschn.	15111738	1
Caelo	Manna, geschn.	15219010	3
Caelo	Manna, geschn.	15219008	2
Caelo	Manna, geschn.	11308909	2
Caelo	Manna, geschn.	11308901	2
Caelo	Manna, geschn.	28101404	1
Caelo	Manna, geschn.	11061404	1
Caelo	Manna, geschn.	11041401	1
Caelo	Manna, geschn.	25071403	1
Caelo	Manna, geschn.	14001303	3
Caelo	Manna, geschn.	13127003	5
Caelo	Manna, geschn.	14001310	3
Caelo	Manna, geschn.	11308907	2
Caelo	Manna, geschn.	25111301	1
Caelo	Manna, geschn.	11308911	2
Caelo	Manna, geschn.	15219003	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189113	6
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189105	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189106	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	15409204	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189108	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189109	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126702	9
Caelo	Mariendistelfrüchte	1289112	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189107	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189104	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270614	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189112	5
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126703	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12198107	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	13326202	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	27111203	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270613	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189111	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189116	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189115	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	18111301	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	intch:318080	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	10365601	4
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	1035911	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	13386703-3543411013	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	10365605	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	13130703	2
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	10365604	4
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	18041303	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	62607127	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	17121204	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	13130701	2
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	13130701-3492411030	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	10315907	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	13130704	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	10315909	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	1313702	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	13130702	3
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	30101306	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge…	10315911	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118001	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13061202	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133801	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091710	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133803	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	2141A120821	2
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133804	7
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133806	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118003	4
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133807	7
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc…	13341201	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc…	13132002	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc…	12101808	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc…	12101806	2
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc…	12101807	2
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc…	1210801	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	25021301	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032307	2
Caelo	Melissenblätter, gesc…	10310919	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032310	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	13214720	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	13214707	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032309	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	24011407	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032319	5
Caelo	Melissenblätter, gesc…	19041303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melissenblätter, gesc…	CH.111111	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	1009	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	2161a121009	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…		1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	13214705	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	25061303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	13030803	2
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032316	3
Caelo	Melissenblätter, gesc…	14111319	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	12032318	1
Caelo	Melissenblätter, gesc…	13030805	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244704	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323184	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135324	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171918	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135312	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135317	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723509	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186604	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	3111806	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132403	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	31011901	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	19011913	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135311	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15215501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	23021802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	28061702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135318	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239503	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135315	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171906	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239507	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266515	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	11227507	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15I24-B07-317266	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244718	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	20170728/Ma2	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135302	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244713	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15215507	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17051801	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171914	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132412	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132408	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132405	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239518	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135327	9
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244717	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244701	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244709	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244710	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292860	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244705	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239512	7
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135326	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325,170814MHC	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244720	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171907	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171902	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	58(18132417)	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	180219MC/17239506	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135328	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135323	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244706	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239506	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	2912161	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	10076407	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1729504	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	172329504	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	25111701	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16208016	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239504	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	17C24-B05	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135332	7
Caelo	Methadonhydrochlorid	57(18132413)	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135330	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	7091708	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1613529	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135329	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239502	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339523	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266521	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135310	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135303	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	171920-0004	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135307	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266505	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344816	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	1327H051	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17011406	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266504	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186601	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266502	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344819	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344814	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135308	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344807	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1081801	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239510	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344812	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	28041725	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266511	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135305	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135301	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266518	3
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12H28-N06	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12/17-N05	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238106	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238107	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylrosaniliniumchl…	12H28-No6	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl…	13184801	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339002	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339009	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224616	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339015	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224614	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224603	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224605	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224607	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	11184705	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	83600116001	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	16290605	4
Caelo	Midazolamhydrochlorid	17168003	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266709	9
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266705	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266710	7
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712	8
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266703	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273407	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	6061306	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	18031303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	17061304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	26071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	28101304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294004	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29081302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294005	15
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266714	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	3813E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	4313E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29101302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712-3450311162	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266713	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	20121303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	27121305	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	24011401	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292506	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292514	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11021303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266708	8
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266704	14
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273412	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29061201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10081205	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10091201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266702	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	23111204	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273418	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273420	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	12011301	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	2
Caelo	Molekulardestillierte…	11160012	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274012	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274013	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274014	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	80175158	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	3413A-03015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274008	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274009	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274010	10
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193403	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274002	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026318	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016905	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016908	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016902	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193406	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026309	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016909	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	1513546	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318705	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318702	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15065105	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318718	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	14194408	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193410	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193404	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199713	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184609	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238617	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12318101	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238604	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13081310	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199707	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14081701	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184610	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184613	6
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184614	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125206	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104403	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184602	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	14055084	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439405	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238619	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	1543904	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199709	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	118188607	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439406	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199711	4
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188603	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188614	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr.3	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439402	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184607	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr.2	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125208	1
Caelo	Morphinsulfat	17331510	2
Caelo	Muskatnüsse	12376805	1
Caelo	Muskatnüsse	12376802	2
Caelo	Muskatnuß, gepulvert …	12102305	2
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380203	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380204	1
Caelo	Myrrhe	12269913	1
Caelo	Myrrhe	14347509	1
Caelo	Myrrhe	11276806	1
Caelo	Myrrhe	15312606	1
Caelo	Myrrhe	11276810	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12244404	1
Caelo	Myrrhe	14244602	1
Caelo	Myrrhe	12269907	1
Caelo	Myrrhe	12269904	4
Caelo	Myrrhe	25071404	1
Caelo	Myrrhe	15021410	1
Caelo	Myrrhe	28101401	1
Caelo	Myrrhe	13108701	2
Caelo	Myrrhe	30121413	1
Caelo	Myrrhe	12269901	2
Caelo	Myrrhe	12244406	1
Caelo	Myrrhe	11277105	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	80136179	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	11254706	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	13036902	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	80136428	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	13036907	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	13036909	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	13036910	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	11254708	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	12239810	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decah…	12239806	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos…	12198506	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos…	12198517	2
Caelo	Natriumdihydrogenphos…	12198510	2
Caelo	Natriumdihydrogenphos…	13D08-N25	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12132219	8
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	11304813	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12132204	7
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	8101203	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13186704	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12132503	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	1219204	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12109204	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12356403	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	15328602	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	1234702	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12324702	7
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12356407	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12356303	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13186706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13186711	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13234004	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13101706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	6011404	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13390505	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	1203030-1	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13234005	4
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13186721	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13234007	4
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12132203	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13234205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12324708	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	11304809	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13390520	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	11304802	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13060120	5
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13060103	8
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13234202	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	13060117	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12356401	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	3012Q-01892	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12109205	6
Caelo	Natriumhydrogencarbon…	12324725	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätz…	11070821	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätz…	15312102	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätz…	12368105	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	1169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12256602	2
Caelo	Natriummonohydrogenph…	11169303	2
Caelo	Natriummonohydrogenph…	11169309	3
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12345004	7
Caelo	Natriummonohydrogenph…	9302613	2
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12345007	3
Caelo	Natriummonohydrogenph…	11169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	AKD7	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12345001	2
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12345016	7
Caelo	Natriummonohydrogenph…	83002059	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	71199028	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12345025	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12345013	6
Caelo	Natriummonohydrogenph…	10135304	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12109108	2
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12109106	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	13028103	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	11109513	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12109002	2
Caelo	Natriummonohydrogenph…	12109109	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	72006059	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	13028003	1
Caelo	Natriummonohydrogenph…	13028001	1
Caelo	Natriumperborat, wass…	13050801	2
Caelo	Natriumperborat, wass…	13050805	1
Caelo	Natriumperborat, wass…	13050807	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157012	18
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	70706387	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157011	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157007	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157005	13
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157013	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	18101202	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	11012210	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157001	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12157006	3
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	61599506	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	205026	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12256902	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	12257901	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd…	11012207	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pen…	26041302	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pen…	80426288	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	1137407	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	12382903	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	11374005	2
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	11374006	6
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	3481-A-110324	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	12382901	3
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	10325505	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc…	10325502	2
Caelo	Ölbaumblätter	12159805	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	13258804	3
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	11212901	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	2221A110825	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	20111207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	31121203	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	2221B121112	16
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	12225702	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	12225704	3
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	21061304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	13258802	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g…	28101305	1
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	2
Caelo	Pappelknospen	12027506	1
Caelo	Pappelknospen	70864257	1
Caelo	Pappelknospen	12027504	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031717	9
Caelo	Passionsblumenkraut, …	13141201	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	13141203	2
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031712	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	13141202	5
Caelo	Passionsblumenkraut, …	13141205	4
Caelo	Passionsblumenkraut, …	15085105	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031716	3
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12101301	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031715	7
Caelo	Passionsblumenkraut, …	11049111	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031714	2
Caelo	Passionsblumenkraut, …	1011A-01669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031706	3
Caelo	Passionsblumenkraut, …	11049108	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031710	13
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031704	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031705	4
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031701	1
Caelo	Passionsblumenkraut, …	12031703	2
Caelo	Passionsblumenkraut, …	11049116	4
Caelo	Petersilienfrüchte	PrüfNr.2814A-01550	1
Caelo	Petersilienkraut, ger…	12376601	2
Caelo	Petersilienkraut, ger…	51978126	1
Caelo	Petersilienkraut, ger…	12376602	2
Caelo	Petersilienkraut, ger…	12376603	2
Caelo	Petersilienwurzel, ge…	12080309	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge…	13156003	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge…	13156005	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge…	12080304	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	14083102	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	14221701	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030808	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	2181A1209-13	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	11294401	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	268320	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	20061202	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	11327803	5
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	20111215	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	11294409	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	11327801	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	5091307	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12266904	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	1132803	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030806	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	11347609	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12266903	5
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12032319	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12266908	7
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	2181B090928	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030805	5
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	Int.Ch.:313011	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	ChB:311092	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13105001	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12266913	9
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030809	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030808-3401310161	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030804	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	14339202	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13214720	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13214705	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13030807	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13214707	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	6011403	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12054149	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	161212	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12266912	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	12032311	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	13214706	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g…	8101301	1
Caelo	Phenol	12223022	1
Caelo	Phenol	11163802	1
Caelo	Phenol	7061305	1
Caelo	Phenol	12223014	1
Caelo	Phenol	11163809	1
Caelo	Phenol	12223020	1
Caelo	Phenol	11163801	1
Caelo	Phenol	12223001	1
Caelo	Podophyllumharz (aus …	12379903	1
Caelo	Podophyllumharz (aus …	82433349	1
Caelo	Podophyllumharz (aus …	12287805	1
Caelo	Podophyllumharz (aus …	11085811	1
Caelo	Podophyllumharz (aus …	12287810	1
Caelo	Podophyllumharz (aus …	11085807	4
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	6051301	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266705	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266707	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	11049212	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266703	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266614	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	13352701-3518411022	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	11049202	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	13067903	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266608	6
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	2712E-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266609	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266708	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	13352701	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü…	12266608	2
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	12067402	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	21101302	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	17111201	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	12067405	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	12239203	3
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	4312M-01531	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	27011403	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi…	13049001	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g…	12150205	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g…	12105203	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g…	11334302	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g…	12105201	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	10349704	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	10049614	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	3712I-02180	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	10349705	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	12186705	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	12186817	3
Caelo	Queckenwurzelstock, g…	10049618	2
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086805	3
Caelo	Quendelkraut, geschn.	4501A120813	2
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805i.O.	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805	5
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11031203	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374803	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	9336802	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	11371803	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148804	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148801	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148803	2
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148806	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.		1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043819	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043822	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043825	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043826	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	13193106	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	13193109	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	23061402	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043816	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	13193104	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043817	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	11043816	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu…	9071201	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	15101301	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	13235205	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	14155404	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	11321806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	13235203	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	25111305	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	13235201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	11057804	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	11265902	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	12211908	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	12211902	3
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	12211903	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	11057810	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	12211906	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	12211904	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	11057818	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc…	10071302	1
Caelo	Ringelblumenblüten	15291501	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221708	3
Caelo	Ringelblumenblüten	12221706	2
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3356319071	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221705	1
Caelo	Ringelblumenblüten	122221707	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221710	1
Caelo	Ringelblumenblüten	13235502	3
Caelo	Ringelblumenblüten	12221511	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221508	1
Caelo	Ringelblumenblüten	13235503	3
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3435311151	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	122221704	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12071201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	10291904	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	11187612	11
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	11187610	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	22061203	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	19111206	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	1187612	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	11187611	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	31121202	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221701	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	5021305	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221704	11
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221502	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	11221407	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	27101201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	8041302	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221705	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	18121301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	295556	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	15040301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	13410202	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	13235505	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	13235506	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	1325502	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	3061301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	9121303	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	13235501	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	9112013C	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	13235502	9
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221710	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	AKD1	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221708	11
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	21091301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g…	12221707	2
Caelo	Rosenblüten	12380008	2
Caelo	Rosenblüten	12380004	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	11304901	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	11304906	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	11304904	4
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	10113211	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	10306514	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	12380008	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	12380007-3357319071	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	11011301	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	13194403	4
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	11304912	2
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	13194402	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	12380004	2
Caelo	Rosenblütenblätter, g…	12380001	4
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	11193404	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	11193408	6
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	11193402	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	5041302	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	12225902	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	13128801	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	13128802	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	17352502	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	1415901	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	15125001	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	13128805	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	15125008	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	11193406	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	28051404	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	13128806	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	14159601	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	14082901	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc…	IntCh:313060	1
Caelo	Rosskastanienblätter,…	11063503	2
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	15029505	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	1024407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	11293101	4
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	10244407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	12170602	2
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	12170603	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	512U-01473	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc…	12170605	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	8121203	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147807	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319304	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319302	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147812	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147804	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147813	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319305	1
Caelo	Safran in Fäden	15101305	1
Caelo	Safran in Fäden	12108311	2
Caelo	Safran in Fäden	11071310	1
Caelo	Safran in Fäden	10184811	2
Caelo	Safran in Fäden	10184822	1
Caelo	Safran in Fäden	12108308	2
Caelo	Safran in Fäden	21011403	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	8011420	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	25061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	103311513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22081203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31081202	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1209211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1237003	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370001	17
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370013	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003-3359319071	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056123	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	410211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22061201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	111012004	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347508	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12112101	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22111203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12380009	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	20121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347511	9
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	26081301	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13011405	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347509	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12021302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056125	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3541411092	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	312010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15041304	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370011	11
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370015	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370009	12
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370006	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266603	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	9121302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	14111315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	279939	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	17061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3477312161	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	123770010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370004	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266626	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266621	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266606	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266605	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056109	5
Caelo	Sarsaparille, geschn.	13079201	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	130546	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	13289502	2
Caelo	Sauerdornbeeren	11058320	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217103	3
Caelo	Sauerdornbeeren	12217111	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217107	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217116	1
Caelo	Sauerdornbeeren	1221707	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	4
Caelo	Sauerdornbeeren	16224202	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217106	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217113	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	12042307	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	10367019	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	12042301	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	10367014	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288804	11
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288802	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	6081304	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13091301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288809	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288808	8
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159706	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076303	13
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	20111212	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021904	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	17101203	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13153702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1359702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159705	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8101201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076307	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159704	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2011408	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159705-3387310190	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	15015404	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8051302	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13350309	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076302	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...		2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13350301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375507	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344304	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344302	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344309	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076306	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	282573	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344303	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344311	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	3091201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	311042	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10328915	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375520	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2658181	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159702	10
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	30101305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10328901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1288804	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	9101313	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8041301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13200201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159702-3464312101	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344306	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363005	5
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	70139427	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12267702	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	13350507	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12338306	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12267703	2
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363002	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029103	12
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	10081301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029108	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029106	10
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12338306-3358319071	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	9101311	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	16102013E	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	1309106	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029107-3418310182	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029107-3436311151	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12379606	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	9121304	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12379607	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	8011421	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	27011404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13381806	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	130929105	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	29071301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029104	5
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	H-220313-1	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12379601	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	11306301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	11280511	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12338304	15
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12338303	10
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	11280517	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	11218404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12338305	7
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	5021302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12336306	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	11280514	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	10101205	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12379602	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12379603	7
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12338311	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	12041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	11280512	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	16041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13381810	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13381805	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	13029105	4
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	1408510	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	14018503	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	15006713	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	15006720	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges…	15006708	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178105	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178104	4
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178102	9
Caelo	Schlehdornblüten	11206906	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178103	2
Caelo	Schlehdornblüten, ger…	1150N101109	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	9021301	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	25091306	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374401	10
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374402	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	5021303	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10072509	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206810	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13276904	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086608	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	1308660	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086605	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206808	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10207104	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374404	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206803	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206807	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206804	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	3
Caelo	Schlüsselblumenblüten	113744044	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	10382010	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	10382009	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	10382013	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	12064503	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	10382012	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	13067001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	24011301	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	4021410	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	13087005-3534411072	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	13087005	3
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	12064506	4
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	71653517	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	Int.Ch:318090	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	13087002	4
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	13087004	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	5010E-02159	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel…	13087001	1
Caelo	Schöllkraut, geschn.	311092	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer…	80558228	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer…	12115902	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer…	12168804	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer…	12168810	3
Caelo	Schwarze Johannisbeer…	9373913	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189307	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	14057702	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	13038904	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350210	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15131105	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13097706	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13097705	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350209	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13097702	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13358302	13
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	23061401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13097704	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	25011401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13358304	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350202-3369319012	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15131101	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350207	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350204	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350208	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350205	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350202	16
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12208601	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12208604	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12208602	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12009706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12009702	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	11276701	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14162810	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	13097701	11
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14162810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12350211	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14245601	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16333503	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16333501	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16272707	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16272703	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16272704	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16051810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	1633503	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	16051802	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214713	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14162807	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214708	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214706	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214703	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15214714	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	17196306	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	12009703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14162802	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14162808	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	17196303	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	17196301	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	17276404	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14293702	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14293706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15131104	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	2015Q-02244	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14293713	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14293701	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	15131102	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g…	14293710	2
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192309	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192305	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221110	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192306	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192304	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	15395310	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193911	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233502	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326405	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358902	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358903	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358901	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358906	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359905	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121915	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326406	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359903	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13122013b	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	15300401	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115708	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115703	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233507	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358904	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	M468105	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	12146913	2
Caelo	Schweres basisches Bi…	4513M-01186	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	10013213	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	10013208	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	12146902	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	12146911	3
Caelo	Schweres basisches Bi…	12146903	4
Caelo	Schweres basisches Bi…	10F09-N13	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	11052809	1
Caelo	Schweres basisches Bi…	11052805	1
Caelo	Schweres basisches Ma…	12135404	1
Caelo	Schweres basisches Ma…	13123504	2
Caelo	Schweres basisches Ma…	13123502	1
Caelo	Schweres basisches Ma…	7011404	1
Caelo	Schweres basisches Ma…	2091303	1
Caelo	Schweres basisches Ma…	13123505	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319107	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319108	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319105	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270012	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270009	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	13224804	3
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	13224801	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	12375704	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	12375706	2
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	12375705	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	12375705	4
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	12375701	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	12375702	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	7254a110823	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu…	11114409	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv…	11193307	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv…	14347606	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv…	17223202	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306324	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306311	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136706	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705-3489312103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306310	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14183805	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	514R1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136724	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12369903	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316706	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	21011401	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316703	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	131316701	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1803311514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273105	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273101	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273115	11
Caelo	Sennesblätter, geschn.	103311514	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273111	10
Caelo	Sennesblätter, geschn.	806211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273107	9
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273104	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277305	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1273103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2331B120521	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	711211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	10126502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115503	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277316	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2909211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18071201	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5013U01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277307	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11041009	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273113	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	111113a	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	15101303	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	4113Q1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277301	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136704	13
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136703	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3813E1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5091306	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273114	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115501	5
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273118	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12276111	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273120	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	9071302	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277304	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273119	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2413Q01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2231B13014	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	313082	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13193308	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13193302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15111302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	11061304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410601	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410612	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	14199202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096308	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225803	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	28061301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225804	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	19121202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225802	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	20111208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315714	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315711	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15101204	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315712	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315715	8
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315705	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10328702	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	17071201	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410603	3
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315707	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1313007	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362902	7
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25091305	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113001	8
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1362903	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25041301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362903-3388311070	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362906	7
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	16101304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362901	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	2031302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113006	6
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	22021302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113005	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	20111304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113007	6
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113008	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	23121304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113004-3488312172	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10011402	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113010	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13232401	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	4021411	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	8061208	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289205	4
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25091301	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	8061204	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	24081202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	19071201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307606	6
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307601	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12231703	3
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	22111303	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12231701	3
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289202	8
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	107063	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289206	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307607	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289207	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	122891202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289203	5
Caelo	Sternanis	10376405	1
Caelo	Sternanis	10169101	1
Caelo	Sternanis	12226211	1
Caelo	Sternanis	11314104	1
Caelo	Sternanis	11314103	1
Caelo	Sternanis	10376403	2
Caelo	Sternanis, geschn.	16253201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	7101303	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	11216103	2
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204	10
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	1289203	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	14061311	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189203	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189203	5
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204-3463312101	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382802	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	5021304	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	17101205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291009	3
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	13091205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291007	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382806	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204-3458312120	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	15021301	1
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	10244507	1
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	13040401	2
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	13040402	1
Caelo	Sulfamerazin	10218401	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227112	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	18121302	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1351911	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13194101	5
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351913	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351910	2
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	10011301	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	638a120806	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	277004	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351905	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1135904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	4
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	6381A111004	14
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104503	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104504	4
Caelo	Süßholzwurzel, ungesc...		1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesc...	13037904	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesc...	13037902	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesc...	12267103	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesc...	12267104	2
Caelo	Süßholzwurzel, ungesc...	10110912	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381817	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326701	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381818	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326707	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326703	1
Caelo	Talkum	12267401	1
Caelo	Talkum	13146308	1
Caelo	Talkum	13146307	1
Caelo	Tang, geschn.	14071502	1
Caelo	Tang, geschn.	11352209	1
Caelo	Tang, geschn.	280172	4
Caelo	Tang, geschn.	11351109	1
Caelo	Taubnesselblüten	12152402	2
Caelo	Taubnesselblüten	10081206	1
Caelo	Taubnesselblüten	2101301	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371609	3
Caelo	Taubnesselblüten	52470437	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taubnesselblüten	11371611	2
Caelo	Taubnesselblüten	11371613	2
Caelo	Taubnesselblüten	12275802	1
Caelo	Taubnesselblüten	15299101	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371610	5
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371702	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371712	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371705	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371709	2
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371706	3
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371703	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B…	11371711	2
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	12268608	10
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	11097609	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	10104012	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	8021302	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	12268602	19
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	12268601	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	11097602	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	12268606	13
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	12268605	4
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	12379601	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	3711B120628	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	15224102	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g…	11097605	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	6331B110426	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031811	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031809	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031810	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031803	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082413	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189404	2
Caelo	Theriak, gepulvert	2021301	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312508	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312511	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289301	4
Caelo	Theriak, gepulvert	15312504	1
Caelo	Theriak, gepulvert	1531501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189401	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289306	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289312	1
Caelo	Theriak, gepulvert	14156501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	412091-2P	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15026401	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15101307	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407304	2
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	8
Caelo	Theriak, gepulvert	12289305	2
Caelo	Theriak, gepulvert	11081515	1
Caelo	Thiomersal	10296413	1
Caelo	Thymian, gerebelt	26021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29011303	1
Caelo	Thymian, gerebelt	22021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345011	12
Caelo	Thymian, gerebelt	16011401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	21121204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymian, gerebelt	11345001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345006	3
Caelo	Thymian, gerebelt	11345007	5
Caelo	Thymian, gerebelt	12111201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365807	2
Caelo	Thymian, gerebelt	10365816	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365815	2
Caelo	Thymian, gerebelt	15101201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345002	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345010	6
Caelo	Thymian, gerebelt	4041301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	23021304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25041302	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309	4
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309-3475312161	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4021512	1
Caelo	Thymian, gerebelt	14119001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11121306	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29101301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15104401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048314	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345014	12
Caelo	Thymian, gerebelt	13048302	2
Caelo	Thymian, gerebelt	25091304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048301	14
Caelo	Thymian, gerebelt	8061206	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048308	2
Caelo	Thymian, gerebelt		1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345013	9
Caelo	Thymian, gerebelt	1134514	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13011402	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13081301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	4
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267608	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	11003004	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	11003009	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	22061202	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	110030009	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267604	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267605	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267606	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267007	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	122676707	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267201	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267610	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267609	3
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	12267602	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc…	11003013	1
Caelo	Tonkabohnen	12145101	2
Caelo	Tonkabohnen	12144101	1
Caelo	Tonkabohnen	20111312	1
Caelo	Tonkabohnen	1078C	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15364302	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178206	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040704	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	15085501	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	1914A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008001	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008002	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tormentillwurzelstock	25022014A	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	30011405	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216805	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178202	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	411082-2-P	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	4753268	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216803	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040707	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040713	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	2512A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102010	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008005	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040717	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14140001	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	10081203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216802	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216801	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040708	9
Caelo	Tragant, gepulvert	20111305	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14162205	7
Caelo	Tragant, gepulvert	7021402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277802	4
Caelo	Tragant, gepulvert	1327802	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204701	4
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	3
Caelo	Tragant, gepulvert	14162207	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085606	6
Caelo	Tragant, gepulvert	15085607	1
Caelo	Tragant, gepulvert	153799	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	2
Caelo	Tragant, gepulvert	12285408	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110807	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16350004	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	4
Caelo	Tragant, gepulvert	13095208	3
Caelo	Tragant, gepulvert	12285403	3
Caelo	Tragant, gepulvert	15041302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	8081201	1
Caelo	Tragant, gepulvert	9081202	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108806	1
Caelo	Tragant, gepulvert	1228503	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14011302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	11128905	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15121203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285402	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135201	1
Caelo	Trichloressigsäure	10130802	1
Caelo	Trichloressigsäure	14101711	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056212	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056213	1
Caelo	Trichloressigsäure	6091306	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056203	3
Caelo	Trichloressigsäure	13056209	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135203	1
Caelo	Trichloressigsäure	12g04m11	1
Caelo	Trichloressigsäure	10379401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trichloressigsäure	11294318	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135207	5
Caelo	Trichloressigsäure	12135210	2
Caelo	Trockenperlen Caelo o…	11005811	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	12287902	2
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347203	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347204	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	1303872	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	2
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10011403	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13232107	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038701	4
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007-3284310662	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124008	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026704	2
Caelo	Veilchenwurzel	1026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113401	2
Caelo	Veilchenwurzel	13113402	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113404	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	4312M-01674	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	4301A100126	2
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	14079304	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	7102427	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	12368906	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	8111202	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	12295702	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	12295704	4
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	12368904	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	12368902	5
Caelo	Vogelknöterichkraut, …	12368903	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	4551B130902	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13040502-3283310662	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13040501	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13040503	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13040504	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13254403	2
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13254401	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13254404	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	14212411	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges…	13040502	2
Caelo	Wacholderbeeren	2890a101201	2
Caelo	Wacholderbeeren	12028610	1
Caelo	Wacholderbeeren	12330505	2
Caelo	Wacholderbeeren, zers…	14149502	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers…	13367302	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers…	13031302	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	12103510	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	52236077	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	10375802	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	10375812	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	12103508	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	18031304	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	12103514	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	12103509	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	12103513	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges…	4409M-01621	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3712Q-01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126003	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103003	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126004	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103010	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	10050416	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1214603	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124605	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064910	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064909	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064906	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124601	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064904	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064903	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103004	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103008	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064902	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1414Q01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	414Q1499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124602	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	4713U01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603-341930192	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126008	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3051301	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325603	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016604	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016605	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325606	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034302	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354304	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	14031315	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354306	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034301	2
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369102	3
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11081803	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374501	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	3
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221A101202	4
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	91338319	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374506	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374510	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221As101202	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073210	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180702	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180701	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705-3530411072	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185208	12
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073201	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185201	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	21011302	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073208	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185206	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	9071301	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	2185206	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185207	3
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	10326104	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	13355906	2
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	14267909	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	7071201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	13200202-3481312102	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	13200201	3
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	31101303	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	13200203	7
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	15101302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	12117701-3371319012	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	16081304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	16081302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	412041	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	9378908	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	2081305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	13071301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	21061307	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	12117701	8
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	12041301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	28031318	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	12064506	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	18031305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	1031301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	2412E-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	29121201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	10326108	14
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	10326107	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k…	15011411	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s…	13104702	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s…	13200203	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s…	11347311	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s…	11347316	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s…	11347318	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140809	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349213	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120006	3
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140810	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120008	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803-3494411030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112807	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112809	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	14107803	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	4614M-02030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140804	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140805	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120012-3421310191	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	15188802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	16025802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	13276703	3
Caelo	Weißdornblätter mit B…	1518802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	12225104	12
Caelo	Weißdornblätter mit B…	11366001	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	2225104	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	10273515	6
Caelo	Weißdornblätter mit B…	109076	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	12225207	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	1222514	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weißdornblätter mit B…	12225108	7
Caelo	Weißdornblätter mit B…	IntCh:313082	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	10273512	2
Caelo	Weißdornblätter mit B…	52467476	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	1225107	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	1221707	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	11068206	1
Caelo	Weißdornblätter mit B…	12225107	5
Caelo	Weißdornblüten	7121201	1
Caelo	Weißdornblüten	11068206	1
Caelo	Weißdornblüten	13253304	1
Caelo	Weißdornblüten	13253303	1
Caelo	Weißdornblüten	1351B130819	3
Caelo	Weißdornblüten	25101301	1
Caelo	Weißdornblüten	13010403	4
Caelo	Weißdornblüten	11068208	1
Caelo	Weißdornblüten	21051301	1
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	3
Caelo	Weißdornblüten	11068209	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326306	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326304	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13101402	2
Caelo	Weißdornfrüchte	11278202	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326307	2
Caelo	Weißdornfrüchte	13367203	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326308	1
Caelo	Weißer Ton	63033516	1
Caelo	Weißer Ton	82043269	1
Caelo	Weißer Ton	11350125	4
Caelo	Weißer Ton	13041803	1
Caelo	Weißer Ton	10176518	1
Caelo	Weißer Ton	13041803	1
Caelo	Weißer Ton	11041610	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	1
Caelo	Weißer Ton	11350124	2
Caelo	Weißer Ton	11350107	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	20
Caelo	Wermutkraut, geschn.	272957	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381905	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355802	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	15408304	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	6101203	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285810	6
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355805	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285805	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355804	8
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285802	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285803	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355803	27
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7031301	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174402	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	277513	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174401	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355808	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7011401	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355807	10
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381902	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wundkleeblüten, grob ...	13104301	2
Caelo	Ysopkraut, geschn.	13143902	1
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374304	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242818	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242806	2
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242815	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304409	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304401	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304407	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	25111307	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357912	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304415	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304402	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16061702	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151905	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	3
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151902	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309908	1
Caelo	Zimtrinde, Stangen	12148904	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257809	2
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257802	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257818	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	4012Q-02798	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095601	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257816	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095621	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	81554199	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301501	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301503	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301509	2
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149703	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13341301	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149701	4
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217404	1
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217401	1
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217402	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	13037702	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	12137507	3
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	10018208	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	12137505	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12007504	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13165504	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13165501	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	15277101	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	15352606	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12125304	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13010104	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	11091603	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12125301	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	25111304	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13010102	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	111091607	1
Caesar & Lorenz	Schafgarbenkraut, ges...	12379605	3
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihy...	18187906	3
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihy...	18187902	2
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihy...	18187901	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumchlorid-Hexa...	13064223	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199712	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(1)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(2)	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711	1
Caesar & Loretz GmbH	Pfefferminzblätter, g...	11294411	1
Caesar & Loretz GmbH	Thiomersal	12275218	1
Caesar & Loretz GmbH	Weißdornblüten	11068206	3
Caesar & Loretz GmbH ...	Bitterer Fenchel	11016331	1
Caesar & Loretz GmbH ...	Kaliumhydroxid	12057902	2
Caesar & Loretz GmbH ...	Salbeiblätter, geschn.	11056121	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Aluminiumchlorid-Hexa...	12047508	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Aluminiumchlorid-Hexa...	12323702	14
Caesar & Loretz GmbH,...	Birkenblätter, geschn.	11050102	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	11016319	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Brennnesselblätter, g...	10291423	6
Caesar & Loretz GmbH,...	Campher	11032035	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Enzianwurzel, geschn.	12244603	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Goldrutenkraut, geschn.	11207014	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Himbeerblätter, geschn.	10013408	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	9267824	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	11003213	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Lungenkraut, geschn.	13029304	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Malvenblüten, geschn.	12187402	7
Caesar & Loretz GmbH,...	Malvenblüten, geschn.	13267301	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Mateblätter, geschn.	13118002	10
Caesar & Loretz GmbH,...	Natriumhydrogencarbon...	13060102	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Quendelkraut, geschn.	11374802	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370016	8
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370010	16
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370002	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	11347502	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, g...	10375510	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, g...	12288801	16
Caesar & Loretz GmbH,...	Schafgarbenkraut, ges...	12338306	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277303	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277308	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	13136708	7
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277314	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	12273103	11
Caesar & Loretz GmbH,...	Spitzwegerichblätter,...	13113004	10
Caesar & Loretz GmbH,...	Spitzwegerichblätter,...	12362903	29
Caesar & Loretz GmbH,...	Süßholzwurzel, geschält	11034014	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267603	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267601	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc...	11003014	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc...	11003012	1
Caesar & Loretz GmbH/...	Cocainhydrochlorid	18266104	3
Caesar & Loretz/ Noweda	Efeublätter, geschn.	12225606	5
Caesar & Loretz/ Noweda	Schweres basisches Bi...	12145701	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Ysopkraut, geschn.	11374301	1
Caesar & Loretz/Noweda	Anis	153986002	1
Caesar & Loretz/Noweda	Kümmel	15056601	1
Caesar Loretz	Campher	18327903	1
Caesar&Loretz	Campher	14310719	1
Caesar&Loretz GmbH D-...	Sennesblätter, geschn.	12115504	4
Caesar&loretz,Anzag	Natriummonohydrogenph...	12256606	3
Caesar&loretz,Phoenix	Echtes Labkraut, gesc...	14019206	1
Caesar&loretz,Phoenix	Echtes Labkraut, gesc...	14019215	1
Caesar&loretz,Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	14163104	1
Caesar&loretz,Phoenix	Majorankraut, gerebelt	14181005	1
caesar&loretz,Phönix	Isländisches Moos, ge...	14304404	3
Caesar/ Noweda	Schwarze Senfsamen, g...	14293711	3
Caesar/Noweda	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Noweda	Bärlappkraut, geschn.	1255008	1
Caesar/Noweda	Bitterkleeblätter, ge...	1510U-01517	1
Caesar/Noweda	Campher	13195328	1
Caesar/Noweda	Campher	1032	1
Caesar/Noweda	Flohsamen	12276501	3
Caesar/Noweda	Flohsamen	11185817	3
Caesar/Noweda	Hauhechelwurzel, gesc...	71015/3	2
Caesar/Noweda	Heidekraut, geschn.	4911I-03224	1
Caesar/Noweda	Holunderblüten, gereb...	4910A-01471	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276509	3
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276516	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276503	1
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	12338211	1
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	2013E-01089	1
Caesar/Noweda	Königskerzenblüten, g...	2810E-01475	1
Caesar/Noweda	Koriander	2010M-01539	1
Caesar/Noweda	Leberblümchenkraut, g...	11254608	1
Caesar/Noweda	Queckenwurzelstock, g...	12186813	4
Caesar/Noweda	Theriak, gepulvert	12289309	1
Calo/AHD	Campher	15086803	1
Camphor & Allied Prod...	Campher	16209302	1
Cealo	Indische Flohsamen	12276502	4
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11354615	1
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexa...	112354615	1
Cealo	Sennesblätter, geschn.	12273116	15
Cealo	Spitzwegerichblätter,...	12362907	1
Cealo/ Noweda	Campher	13108116	1
Cealo/ Noweda	Midazolamhydrochlorid	17168006	2
Cealo/Gehe	Tormentillwurzelstock	14140006	3
Celo	Odermennigkraut, gesc...	11374003	1
Chiesi/Phönix	Schwarzkümmelsamen	14359906	2
China Medica	Himbeerblätter, geschn.	13086703	1
Clariant - Mindel-Food	Bentonit	1301	1
Creapure	Kreatin	515941	1
Defektur	Bitterer Fenchel	7/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	57/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	52/13	1
Defektur	Kamillenblüten	29/13	1
Defektur	Kamillenblüten	10/13	1
Defektur	Kamillenblüten	59/13	1
Defektur	Kamillenblüten	56/12	1
Degussa / falcento	Kreatin	422031	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	140804	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	120905	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	100804	1
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsä...	WE14020002	1
Dr. Wolff	Methadonhydrochlorid	16F24-B02	1
ebert u.jacobi	Mariendistelfrüchte	287527	1
Ebert-Jacobi	Methadonhydrochlorid	16135306	1
Eu Rho	Natriumhydrogencarbon...	1203030-01	8
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa...	2512I01095	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa...	1106017-01	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa...	d024a	1
EuRho	Campher	2111E-01219	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	3512M-01835	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	1303008-01	5
EuRho	Natriumsulfat-Decahyd...	1210005-01	2
EuRho	Talkum	1105024-02	1
EuRho Pharm	Aluminiumchlorid-Hexa...	1109025-02	3
Eurho/Phoenix	Midazolamhydrochlorid	12L17-N10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro / Jenne	Magnesiumsulfat-Hepta…	1401029-01	2
Euro OCT	Natriumhydrogencarbon…	1307017-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1307011-01	10
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1109025-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1507002-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1406021-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1307011	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	2111Q-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	121001402	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1210014-02-336331909	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1210014-02	29
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1210012-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1307011-02	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	120402602	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1210014-01	25
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1213M-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	120402601	3
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1204026-01	20
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	1103007-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa…	co31a	1
Euro OTC	Aluminiumkaliumsulfat	1004046-02	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1212017-01	2
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1303029-01	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1203029-01	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	512A-01104	1
Euro OTC	Angelikawurzel	301767	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1202008-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1305027-01	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1412019-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1510011-02	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1510011-03	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1701040-01	1
Euro OTC	Bittere Mandeln	290973	2
Euro OTC	Brennnesselsamen	12131507	2
Euro OTC	Campher	1101029-02	1
Euro OTC	Campher	113Q-01221	1
Euro OTC	Campher	821509	1
Euro OTC	Campher	1202021-02	2
Euro OTC	Campher	1101029-02/Ch241011	1
Euro OTC	Campher	1303013-02	11
Euro OTC	Campher	1210030-02	1
Euro OTC	Campher	2803020-01	1
Euro OTC	Campher	130313-02	1
Euro OTC	Campher	1406029-01	2
Euro OTC	Campher	1303013-01	5
Euro OTC	Campher	1202021	1
Euro OTC	Campher	121003002	1
Euro OTC	Campher	1406029-02	2
Euro OTC	Campher	1210030-01	7
Euro OTC	Campher	1210030-01	1
Euro OTC	Campher	1309019-03	1
Euro OTC	Campher	1309019-02	1
Euro OTC	Campher	1210030-02	4
Euro OTC	Campher	121003001	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1311026-01	1
Euro OTC	Codeinphosphat-Hemihy…	CPO4236	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-M…	1304019-01	1
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	1
Euro OTC	Eichenrinde, geschn.		1
Euro OTC	Hamamelisblätter, ges…	12164805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Indisches Weihrauch-T…	1104005V-04	2
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1208010-01	3
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2809033-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	4413I1728	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1202013-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1204038-01	2
Euro OTC	Klettenwurzel, geschn.	13122803	1
Euro OTC	Löwenzahnkraut mit Wu…	11030312	4
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa…	1112013-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa…	1204017-01	1
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa…	1212013-01	3
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta…	1202017-01	6
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta…	1109023-01	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta…	1306015-01	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta…	130300801	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta…	170610	1
Euro OTC	Mariendistelkraut, ge…	3701A-111207	1
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	14C24-B01	2
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	16135304	5
Euro OTC	Natriumalginat	1509036-01	1
Euro OTC	Natriumdihydrogenphos…	1209004-01	2
Euro OTC	Natriumdihydrogenphos…	1305028-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	120303001	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1012011	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1109029-01	8
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1304017-01	5
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1208008-01	9
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1104013-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1012011-01	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	120800801	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon…	1304017-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd…	4312I-01920	1
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd…	1210005-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd…	1108035-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd…	1108035-01	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd…	121000502	2
Euro OTC	Schachtelhalmkraut, g…	3831A130610	5
Euro OTC	Schweres basisches Ma…	1211005-01	4
Euro OTC	Schweres basisches Ma…	1305024-01	1
Euro OTC	Thymian, gerebelt	4622A130109	74
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1304025-01	1
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	3
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1105002-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-02	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-2	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1309011_0	1
euro/ Sanacorp	Campher	17050602	2
Euro/ Sanacorp	Codeinphosphat-Hemihy…	15F09-B02-315564	2
EUro/AHD	Aluminiumchlorid-Hexa…	121001401	3
EUro/AHD	Calciumchlorid-Dihydrat	1205014-02	2
euroho/gehe	Natriumhydrogencarbon…	123030-02	1
Euroo/Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexa…	120014-02	1
Faagron	Methadonhydrochlorid	1437H011	1
Fagro/ Noweda	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-339527	1
Fagro//Noweda	Methadonhydrochlorid	15/24-B07-317267	1
Fagro/Jenne	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339525	2
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro…	16H23-B98-325052	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro…	14A22-B05	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro…	10022015E	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro…	2021503	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	12A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	12H21-N08	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	13G10-N06	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	13032014C	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	11/09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	12D26-N04	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	13D24-N11	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	13/21-N23	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	11L19-N14	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	13A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	10F01-N15	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	11I09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo…	11L08-N07	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12/27-N01	7
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	11G05-No2	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12/11-No3	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12l27-N01	4
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12I27-N01	11
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	1207211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	2913U1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	1910211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12082013D	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12G05-N10	23
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	11123-N06	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	20122013E	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	C181A	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13d22no9	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13D22-N09	26
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12047512	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	C145A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	11G05-N02	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13D22N09	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12/27-n01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12i27-N01	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	2013U-01095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	8547287	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12L11-N03	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12/27/N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	11/23-N06B206A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	11|23-N06	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	11/23-N06	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	105282-0001	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	C012A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	5213A1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	12C07-N01	7
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13126-N13	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13I26-N13	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13J31-B06-287615	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-AL	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-Al	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D08-N01	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	103638	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D29-N04	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12/24-M02	1
Fagron	Amfetaminsulfat	2213Q-03361	1
Fagron	Amfetaminsulfat	12/24N-03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	3
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Amfetaminsulfat	13D09-N03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13B11-N04	2
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-304502	2
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294572	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09	2
Fagron	Amfetaminsulfat	88689	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40-290538	1
Fagron	Amfetaminsulfat	324577	2
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318743	6
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29B03318744	1
Fagron	Amfetaminsulfat	78012	1
Fagron	Amfetaminsulfat	15l01-b05-315292	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11D04-N13	1
Fagron	Amfetaminsulfat	12B06-N13	2
Fagron	Amfetaminsulfat	12E11-N06	2
Fagron	Amfetaminsulfat	11/01-N01	1
Fagron	Amfetaminsulfat	17K03-B01-344122	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16K08-B04-336361	1
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315290	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-328317	5
Fagron	Amfetaminsulfat	96200	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324578	2
Fagron	Amfetaminsulfat	315291	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03	8
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17J02-B04-341175	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17J02-B04	1
Fagron	Anis	11370304	6
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02	1
Fagron	Betainhydrochlorid	15121401	1
Fagron	Betainhydrochlorid	13G29-B02-294870	1
Fagron	Betainhydrochlorid	24091301	1
Fagron	Betainhydrochlorid	12C20-N09	1
Fagron	Betamethason-17-valer…	13E08-N01	1
Fagron	Betamethason-17-valer…	12G02-N02	2
Fagron	Betamethason-17-valer…	12C19-N07	1
Fagron	Betamethason-17-valer…	12G02-N15	3
Fagron	Betamethason-17-valer…	12L19-N06	4
Fagron	Betamethason-17-valer…	12J19-N06	1
Fagron	Birkenblätter, geschn.	7061301	1
Fagron	Bittere Mandeln	40A161005	4
Fagron	Bitterer Fenchel		1
Fagron	Bitterer Fenchel	6858913	1
Fagron	Bitterer Fenchel	1406211545	1
Fagron	Bockshornsamen, gepul…	12149603	1
Fagron	Campher	12G02-N09	1
Fagron	Campher	11K23-N04	1
Fagron	Campher	13H23-B04-288376	1
Fagron	Campher	690442	1
Fagron	Campher	13h23-b40-294116	1
Fagron	Campher	13H23-B40-291888	1
Fagron	Campher	14G23-B04-296868	1
Fagron	Campher	13K28-B04	1
Fagron	Campher	14G23-B04-299202	2
Fagron	Campher	14G23-B04	2
Fagron	Campher	11H30-N15	1
Fagron	Campher	13K28-B04-294937	1
Fagron	Campher	13K28_B04_294933	1
Fagron	Campher	14G23-B04-301879	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Campher	15097801	1
Fagron	Campher	13H23-B40-296252	1
Fagron	Campher	8082014A	1
Fagron	Campher	1309019-02	1
Fagron	Campher	13K28-B04-289340	1
Fagron	Campher	15/18-B11-321658	1
Fagron	Campher	12B14-N09	1
Fagron	Campher	13H23-B40-294116	1
Fagron	Campher	13K28-B04	2
Fagron	Campher	12D23-N03	1
Fagron	Campher	825653	1
Fagron	Campher	14G23-B04-301878	2
Fagron	Campher	18066404	4
Fagron	Campher	27011	1
Fagron	Chlorhexidindihydroch…	14A09-B03-293425	1
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-292883	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Cinnarizin	8D11-N04	1
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	4
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01	3
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12|19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12/19-N01003637	1
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12/19-No1	1
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12K08-N02	2
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12L19-N06	1
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12119-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion…	12I19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion…	13W16-N01	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15E12-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323385	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15-00638	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	12G23-N13	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	13G03-N08	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	15F09-B02-310520	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	13E21-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	15B17-B99-304623	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	1615I-01279	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	913I-01279	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	13/27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	11/19-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	15F09-B02	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	12C05-N01	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	15F09-B02-314033	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	13C11-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihy…	16E17-B05-324109	4
Fagron	Coffeincitrat	26021401	1
Fagron	Coffeincitrat	11082015A	1
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05B03	1
Fagron	Coffeincitrat	2002311282	1
Fagron	Coffeincitrat	2813E1282	1
Fagron	Coffeincitrat	3914U-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-No2	1
Fagron	Coffeincitrat	5013U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3513I-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	4213U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	CCC1205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-307135	3
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	3
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-318006	1
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-302746	1
Fagron	Coffeincitrat	10H02-N02	2
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	13B08N02	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	13
Fagron	Coffeincitrat	CCD-1401	3
Fagron	Coffeincitrat	2714E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	204311282	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	1
Fagron	Coffeincitrat	3314E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	1
Fagron	Desoxycholsäure	13J21-N14	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver…	12C20-N03	4
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver…	12K06-N09	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver…	12L19-N06	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313861	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02-339690	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02-339689	3
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	14K26-B04	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	14K26-B04-310974	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	17G04-B02-342861	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	12G05-N01	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	15F18-B07	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	13H19-N08	3
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	15F18-B07-323388	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	15F18B07	2
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	16I27-B03-332122	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	16-00326	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	16I27-B03	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	17G04-B02	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	14K26-B04-317257	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen…	14D08-B06	1
Fagron	Drofeninhydrochlorid	11J24-N01	1
Fagron	Drofeninhydrochlorid	12D04-N03	1
Fagron	Echtes Labkraut, gesc…	12369004	2
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	1
Fagron	Econazolnitrat	13D22-N06	1
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-306926	1
Fagron	Fentanylcitrat	10H20-N02	1
Fagron	Fentanylcitrat	20100911-1	1
Fagron	Frauenmantelkraut, ge…	11182802	1
Fagron	Fuchsin	12F28-N02	1
Fagron	Fuchsin	12A03-N06	1
Fagron	Fuchsin	13A30-N05	1
Fagron	Fuchsin	12G18-N01	1
Fagron	Fuchsin	13H23-M04	2
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16j21-b01	1
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15G08-B16-314883	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo…	17F0-B01-337510	2
Fagron	Hydromorphonhydrochlo…	12G05-N02	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo…	13I27-N05	1
Fagron	Indigocarmin	12K06-N11	1
Fagron	Indigocarmin	12A20-N067-16	1
Fagron	Indigocarmin	11F09-N06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12K27-N06	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12141911	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	120801001	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	13031205	1
Fagron	Kamillenblüten		1
Fagron	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	13A25-N06	1
Fagron	Lavendelblüten	1489A120919	6
Fagron	Lungenkraut, geschn.	Nachprüfung	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	14J17-B01	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	11G14-N03	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	12J22-N02	1
Fagron	Magnesiumaspartat-Dih...	17C21-B05-333111	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304c004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	13411207	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-N02	9
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C003-281209	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-No2	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C002	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C011-277803	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C001-281211	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301c009-277802	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12B16-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-NO2	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C003	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C009-277802	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C10-277801	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1555	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1625	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	26061305	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C10	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	11K17-N10	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	13B14-B01-287292	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1430	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12h21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C012-277804	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12D11-N01	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	13H05-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	31161	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12L10-N07	8
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12G24-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	26251	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12L10-NO7	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091406	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01B05350571	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334311	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	13I24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1316H037	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	1225H008	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	414022-1-P	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16f24-b02-323184	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11G11-N02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329934	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17l15-B02-339521	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1327h051	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11D07-N09	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	171920-0009	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-351285	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-Bo2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12A05-No2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12B21N03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	9041306	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13B06-N02	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286907	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323186	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329933	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	1514H042	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	29051502	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	170427MH/1608H002	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24B06286910	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-B02-318420	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-313097	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299382	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	1437H012	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	8081501	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15I24-B07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17c24b05334309	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334309	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313031	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-335711	7
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29_B02_309070	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339529	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-329935	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16-k01-B04-329937	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309070	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339521	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1718H028	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-339521	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24B02323184	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	350571	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-326207	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323185	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01-B05-350571	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292857	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	4031517	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15W02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323182	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13F17-N02	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	1608H002	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	1213E-02949	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299381	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N05	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	20130912-6	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01B04	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091307	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12b21-n03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1409H043	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl…	13H28-N03	18
Fagron	Methylrosaniliniumchl…	1989	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-NO3	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12I17-NO5	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12D19-NO1	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-No3	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-NO3-0161-1030	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13G03-NO11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12-17-N050109-140	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-NO3	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12H28_NO6	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13G03N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13G03-N11	1
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	1
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	6
Fagron	Midazolamhydrochlorid	400101	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	9D27-NO1	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	11A31-NO1	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14H05-B08-297982	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322087	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	17C24-B03-334287	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312693	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10-NO4	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	13H22-N12	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	15J27_B01_316889	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	13D09-NO4	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15A12-B04-303137	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10NO4	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	11A27-NO4	1
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99	1
Fagron	Natriumdihydrogenphos...	12L05-NO5	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12D11-No2	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13D29-NO9	4
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	4413I01892	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11K25-NO5	3
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12D11-NO2	9
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11/12-N16	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13G11-NO3	2
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA3421100	3
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13B18-NO3	6
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12G11-NO3	7
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11I12-N16	3
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA3651200	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	12E02-N15	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	13k22-no5	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	13F06-NO2	3
Fagron	Natriummonohydrogenph...	13D24-N12	2
Fagron	Natriummonohydrogenph...	613I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	13H01-B01	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	B44888A	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	11K30-NO1	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	2111E-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	1513I-01914	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	2134	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	1464	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	13092013E	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	12F20-N20	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	3313U-01922	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumthiosulfat Pen…	12F20-N10	1
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	11F07-N06	3
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-319031	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-317250	2
Fagron	Nitrofurantoin	2714I-03527	1
Fagron	Nitrofurantoin	201203080296	1
Fagron	Nitrofurantoin	13A08-N01	1
Fagron	Nitrofurantoin	13D10-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-313939	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	2
Fagron	Nitrofurantoin	3071403	1
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	1
Fagron	Nitrofurantoin	12F19-N02	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06	2
Fagron	Nitrofurantoin	71/14	1
Fagron	Pfefferminzblätter, g…	1234567	2
Fagron	Pfefferminzblätter, g…	13030803	3
Fagron	Phenobarbital	13G05-N09	1
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verr…	12D04-N01	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verr…	12L19-N06	1
Fagron	Rhabarberwurzel, gepu…	11043821	1
Fagron	Ringelblumenblüten, g…	1241B120312	4
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	L14050127	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06295483	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12B06295483	1
Fagron	Safran in Fäden	380A120416	1
Fagron	Schafgarbenkraut, ges…	3613M-0165	1
Fagron	Schweres basisches Bi…	12D26-N03	1
Fagron	Schweres basisches Bi…	13B25-N02	3
Fagron	Schweres basisches Bi…	12C08-N06	3
Fagron	Schweres basisches Bi…	11D28-N16	1
Fagron	Schweres basisches Bi…	13C15-N05	3
Fagron	Schweres basisches Bi…	11/13-N01	1
Fagron	Schweres basisches Bi…	13H28-B04-291385	1
Fagron	Schweres basisches Bi…	1001311186	1
Fagron	Schweres basisches Bi…	1309211186	1
Fagron	Schweres basisches Ma…	12F20-N04	1
Fagron	Sennesblätter, geschn.	314Q1514	1
Fagron	Stiefmütterchenkraut,…		1
Fagron	Sulfanilamide	11L01-No8	1
Fagron	Süßer Fenchel	2870A130304	3
Fagron	Thiomersal	12J17-N02	1
Fagron	Thiomersal	12|17-N02	1
Fagron	Thiomersal	12F19-N11	1
Fagron	Tragant, gepulvert	13204705	5
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12A05-N07	3
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12G23-N06	2
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12E23-N01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12F21-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	14F17-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12107-N04022/359	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	13F21-N01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid …	13A15-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12I07-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	13F20-N010113/150	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	11G14-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12107-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid …	12I07-No4	1
Fagron	Trichloressigsäure	13H22-M04	1
Fagron	Trichloressigsäure	13B19-M04	1
Fagron	Veilchenwurzel	11026705	3
Fagron	Weihrauch-Granulat		1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4641	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4639	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4638	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R4640	1
Falcento	D-Ribose	201209702	1
Falcento	D-Ribose	201206712	2
Falcento	D-Ribose	JXCZSJ14-D-010	1
fargon	Magnesiumsulfat-Hepta…	12E22-N02	4
Fargon	Coffeincitrat	12J05-N06	4
Fargon	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329937	2
Fargon / Gehe	Zimtrinde, geschn.	15104201	1
Fargon/17.07.2013/Now…	Triamcinolonacetonid …	12|07-N04	1
Fargon/Gehe	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04	1
Fargon/Phoenix	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	12
fargon/Sanacorp	Natriumsulfat-Decahyd…	12H31-N04	1
Fargron/Noweda	Süßer Fenchel	2870A150810	1
Faron	Aluminiumchlorid-Hexa…	13I13-B03-287298	1
Fgron	Coffeincitrat	2013Q-01282	1
Fiebig	Leinsamen	16011405	3
Fiebig 05.11.12 ek:9.…	Heidelbeeren, getrock…	2910A120410	1
Fiebig 16.11.12 ek:2,35	Walnussschalen, geschn.	711B111020	5
Fiebig ek:9.84EUR 24.09…	Pfefferminzblätter, g…	2181A110512	5
Finze	Bärlappkraut, geschn.	9378803	1
Finze	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661B080915	1
Finze	Faulbaumrinde, geschn.	249091	1
Finze	Holunderblüten, gereb…	9297415	1
Finze	Johanniskraut, geschn.	9297303	1
Finze	Kamillenblüten	12361703	6
Finze	Kamillenblüten	1290B101122	1
Finze	Leinsamen	3607E-02240	1
Finze	Natriumhydrogencarbon…	Pr.Nr.4311Q-01892	1
Finze	Quendelkraut, geschn.	11031204	1
Finze	Salbeiblätter, geschn.	2301A110204	7
Finze	Schachtelhalmkraut, g…	11076305	8
Finze	Tausendgüldenkraut, g…	11097610	1
Finze	Vogelknöterichkraut, …	10237202	1
fischar	Natriumhydrogencarbon…	6522101	6
Fischer/VDL	Natriumhydrogencarbon…	6521111	5
Gahlke	Anis, zerstossen	21401	1
Gahlke	Bitterer Fenchel	20362	1
Gahlke	Petersilienwurzel, ge…	20872	1
Gahlke	Sauerampferkraut, ges…	21479	1
Gahlke	Waldmeisterkraut, ges…	22100	1
Gahlke	Weihrauch-Granulat	21949	1
galke	Anis	19654	1
galke	Bitterer Fenchel	19938	3
galke	Melissenblätter, gesc…	20867	1
Galke	Alantwurzel, geschn.	21569	2
Galke	Anis	21278	1
Galke	Anis	23464	1
Galke	Anis	22274	1
Galke	Augentrostkraut, gesc…	20262	2
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	22070	1
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	21798	4
Galke	Bärentraubenblätter, …	19936	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Bärlappkraut, geschn.	16913	3
Galke	Beifußkraut, geschn.	21637	1
Galke	Besenginsterkraut, ge…	12358803	4
Galke	Birkenblätter, geschn.	21226	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	20904	1
Galke	Bitterer Fenchel	22176	1
Galke	Bohnenhülsen, geschn.	21219	1
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	1
Galke	Brennnesselblätter, g…	21238	1
Galke	Brennnesselblätter, g…	20956	1
Galke	Brennnesselblätter, g…	23302	1
Galke	Campher	23624	1
Galke	Curcumawurzelstock, g…	23123	1
Galke	Curcumawurzelstock, g…	20184	1
Galke	Dillfrüchte	22422	4
Galke	Echtes Labkraut, gesc…	21942	2
Galke	Eichenrinde, geschn.	17824	2
Galke	Enzianwurzel, geschn.	19192	2
Galke	Flohsamen	22989	7
Galke	Flohsamen	20968	2
Galke	Frauenmantelkraut, ge…	22291	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge…	21141	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge…	19835	1
Galke	Gänsefingerkraut, ges…	12891	2
Galke	Geißrautenkraut, gesc…	8378	2
Galke	Gelbwurz, javanisch, …	15540	1
Galke	Gelbwurz, javanisch, …	15540	1
Galke	Goldrutenkraut, geschn.	21079	2
Galke	Hauhechelwurzel, gesc…	12700	1
Galke	Heublume	21926	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	19499	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	18060	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	21244	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	23532	1
Galke	Hirtentäschelkraut, g…	19483	1
Galke	Hirtentäschelkraut, g…	21719	2
Galke	Holunderblüten, gereb…	21934	1
Galke	Hopfenzapfen	20928	3
Galke	Hopfenzapfen	20928	2
Galke	Hopfenzapfen	23363	1
Galke	Ingwerwurzelstock, ge…	21766	2
Galke	Ingwerwurzelstock, ge…	20633	1
Galke	Isländisches Moos, ge…	12369	1
Galke	Johannisbeeren, schwa…	21348	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21034	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21990	4
Galke	Johanniskraut, geschn.	23054	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21556	1
Galke	Kalmuswurzelstock, ge…	18944	1
Galke	Kamillenblüten	18803	1
Galke	Kamillenblüten	21652	1
Galke	Kamillenblüten	18471	5
Galke	Klettenwurzel, geschn.	19802	1
Galke	Kornblumenblüten ohne…	23131	2
Galke	Kümmel	21257	1
Galke	Kümmel	27450	1
Galke	Kümmel	23627	1
Galke	Kümmel, zerstossen	18943	1
Galke	Lavendelblüten	21416	2
Galke	Löwenzahnkraut mit Wu…	20531	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Löwenzahnkraut mit Wu…	22093	2
Galke	Löwenzahnwurzel, gesc…	20658	1
Galke	Löwenzahnwurzel, gesc…	126302	1
Galke	Lungenkraut, geschn.	19511	4
Galke	Mädesüßkraut, geschn.	20358	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	23241	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	22401	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21445	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	17133	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21454	1
Galke	Malvenblüten, geschn.	21119	1
Galke	Manna, gepulvert	20669	1
Galke	Manna, gepulvert	19784	1
Galke	Mariendistelfrüchte	22187	4
Galke	Mateblätter, geschn.	22365	1
Galke	Meisterwurzwurzelstoc…	23074	1
Galke	Meisterwurzwurzelstoc…	18411	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	20328	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	22012	2
Galke	Muskatnuß, gepulvert …	22739	1
Galke	Nelkenwurzkraut, gesc…	20881	1
Galke	Odermennigkraut, gesc…	2002	1
Galke	Pfefferminzblätter, g…	20975	3
Galke	Pfefferminzblätter, g…	22783	3
Galke	Pfefferminzblätter, g…	22218	1
Galke	Queckenwurzelstock, g…	18781	1
Galke	Rosenblüten	22641	2
Galke	Rosmarinblätter, gesc…	22777	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc…	21390	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc…	19813	1
Galke	Rosskastanienblüten, …	2614	1
Galke	Rotkleeblüten	23128	2
Galke	Salbeiblätter, geschn.	21015	3
Galke	Sanikelkraut, geschn.	23097	1
Galke	Schachtelhalmkraut, g…	19663	5
Galke	Schachtelhalmkraut, g…	22061	1
Galke	Schafgarbenkraut, ges…	23735	1
Galke	Schafgarbenkraut, ges…	22048	7
Galke	Schafgarbenkraut, ges…	21295	2
Galke	Schafgarbenkraut, ges…	23318	1
Galke	Schlüsselblumenblüten	22612	2
Galke	Schöllkraut, geschn.	20937	3
Galke	Sennesblätter, geschn.	21778	1
Galke	Spargelwurzelstock, g…	20178	1
Galke	Spitzwegerichblätter,…	21598	1
Galke	Spitzwegerichblätter,…	20259	1
Galke	Süßholzwurzel, geschält	23538	1
Galke	Taubnesselblüten	21691	4
Galke	Taubnesselblüten	22704	1
Galke	Taubnesselkraut mit B…	19706	1
Galke	Taubnesselkraut mit B…	22253	2
Galke	Tausendgüldenkraut, g…	9721	1
Galke	Teufelskrallenwurzel	21018	2
Galke	Teufelskrallenwurzel	20282	2
Galke	Thymian, gerebelt	19386	2
Galke	Thymian, gerebelt	28719	1
Galke	Thymian, gerebelt	20719	2
Galke	Thymian, gerebelt	1833	1
Galke	Tormentillwurzelstock	21091	1
Galke	Tormentillwurzelstock	21744	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Veilchenwurzel	21303	1
Galke	Walnussblätter, geschn.	21061	1
Galke	Weidenrinde, geschn.	20338	1
Galke	Weidenröschenkraut, k...	47502	1
Galke	Weidenröschenkraut, k...	22347	4
Galke	Weißdornblätter mit B...	21126	3
Galke	Wermutkraut, geschn.	21330	1
Galke	Ysopkraut, geschn.	20939	1
Galke	Zitronenschalen, gesc...	22975	1
galke,	Lindenblüten, geschn.	2098	1
galke,	Ringelblumenblüten	12028	1
gasser	Angelikawurzel	950049	1
Gatt Koller/Herba	Amfetaminsulfat	942/03130814	1
Gatt-Koller	Betainhydrochlorid	2970/07102910	1
Gatt-Koller	Campher	1800202	3
Gatt-Koller	Cocainhydrochlorid	20172282	1
Gatt-Koller	Methadonhydrochlorid	1801702	1
gebepharm	Natriummonohydrogenph...	20160909-2	1
gehe	Methadonhydrochlorid	16135316	3
Gehe	Alantwurzel, geschn.	11196906	1
Gehe	Alantwurzel, geschn.	12113302	2
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114902	3
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	130701102	1
Gehe	Angelikawurzel	285732	1
Gehe	Anis	10247203	1
Gehe	Anis, zerstossen	13149903	1
Gehe	Arnikablüten	11259801	2
Gehe	Bitterer Fenchel	2860A120412	24
Gehe	Bockshornsamen	11313204	1
Gehe	Bockshornsamen	13013811	2
Gehe	Brennnesselblätter, g...	2381A120619	13
Gehe	Brennnesselblätter, g...	10162701	1
Gehe	Brennnesselwurzel, ge...	6631B120927	5
Gehe	Brombeerblätter, gesc...	10136409	1
Gehe	Campher	17134702	2
Gehe	Codeinphosphat-Hemihy...	15350710	3
Gehe	Coffeincitrat	13B08-N02	3
Gehe	Desoxycholsäure	2012060253	1
Gehe	Efeublätter, geschn.	2061B080402	1
Gehe	Eibischwurzel, geschält	6071A120306	2
Gehe	Eisenkraut, geschn.	4651B110310	2
Gehe	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	2
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254006	4
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254003	2
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254004	4
Gehe	Frauenmantelkraut, ge...	1341102	1
Gehe	Gänsefingerkraut, ges...	11328101	1
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11280311	2
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11207011	1
Gehe	Herzgespannkraut, ges...	12231502	3
Gehe	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130320	6
Gehe	Holunderbeeren	12267807	1
Gehe	Holunderblüten, gereb...	1250213	1
Gehe	Holunderblüten, gereb...	1090413	1
Gehe	Huflattichblätter, ge...	2021B121204	9
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11053915	1
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11101603	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	9297305	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Gehe	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130807	9

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Kamillenblüten	11255204	1
Gehe	Kamillenblüten	12337605	1
Gehe	Kamillenblüten	12133009	1
Gehe	Kamillenblüten	11214802	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B110104	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu…	13019803	1
Gehe	Malvenblätter, geschn.	2131B110420	2
Gehe	Malvenblätter, geschn.	10290512	1
Gehe	Malvenblüten, geschn.	1501B120508	6
Gehe	Malvenblüten, geschn.	1501B110207	1
Gehe	Mariendistelkraut, ge…	10365602	2
Gehe	Melissenblätter, gesc…	12032314	4
Gehe	Natriumhydrogencarbon…	1203030-02	8
Gehe	Natriumhydrogencarbon…	11078315	1
Gehe	Natriumhydrogencarbon…	12k09-N05	1
Gehe	Natriummonohydrogenph…	12109001	2
Gehe	Natriumsulfat-Decahyd…	12257902	6
Gehe	Petersilienwurzel, ge…	6441A110210	3
Gehe	Pfefferminzblätter, g…	2181B130717A	1
Gehe	Pfefferminzblätter, g…	2181B130717B	1
Gehe	Queckenwurzelstock, g…	12186704	1
Gehe	Queckenwurzelstock, g…	283061	1
Gehe	Quendelkraut, geschn.	1090413	1
Gehe	Rautenkraut, geschn.	12148802	1
Gehe	Rhabarberwurzel, gesc…	13235208	2
Gehe	Ringelblumenblüten, g…	260205	1
Gehe	Rosskastanienblätter,…	2551B131024	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, g…	11076301	4
Gehe	Schachtelhalmkraut, g…	10375515	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, g…	12288803	13
Gehe	Schafgarbenkraut, ges…	1128503	1
Gehe	Schafgarbenkraut, ges…	4181A111122	5
Gehe	Schafgarbenkraut, ges…	279023	3
Gehe	Schlüsselblumenblüten	11374401	1
Gehe	Spitzwegerichblätter,…	1080413	1
Gehe	Steinkleekraut, geschn.	110324	1
Gehe	Stiefmütterchenkraut,…	11216103	3
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	270853	3
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	268835	1
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	1250213	1
Gehe	Süßholzwurzel, ungesc…	284243	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungesc…	283316	1
Gehe	Süßholzwurzel, ungesc…	277004	2
Gehe	Teufelskrallenwurzel	1114005	1
Gehe	Thymian, gerebelt	4622A110120	1
Gehe	Wacholderbeeren, zers…	13020903	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	2111B151028	2
Gehe	Walnussblätter, geschn.	10050412	1
Gehe	Walnussschalen, geschn.	711B110128	3
Gehe	Weißdornblätter mit B…	1351B111207	2
Gehe	Weißer Ton	11350107	3
Gehe	Wermutkraut, geschn.	11285811	1
Gehe	Wermutkraut, geschn.	13381901	1
GEHE	Campher	16235408	2
Gehe / 08.03.13 Redwood	Benediktenkraut, gesc…	205007	1
gehe 07.12.2013	Salbeiblätter, geschn.	2301/7120403	1
GEHE 10.03.2014	Eichenrinde, geschn.	761A11816	1
gehe 10.12.13	Himbeerblätter, geschn.	229117121120	1
GEHE 21.10.2014	Desoxycholsäure	13F13-N06	1
Gehe am 27.03.2014	Wacholderbeeren, zers…	2890A130513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe/Noweda	Methadonhydrochlorid	16135319	2
Gesundform	Mistelkraut, geschn.	216482	1
Giusto Faravelli	D-(+)-Mannose	161004/1710215001	1
Gutenberg-Apotheke	Anis	1333902	1
Gutenberg-Apotheke	Brennnesselblätter, g...	18897	1
Gutenberg-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	11351206	13
Gutenberg-Apotheke	Gundelrebenkraut, ges...	11374610	3
Gutenberg-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	28911	1
Gutenberg-Apotheke	Mönchspfefferfrüchte	61765	1
Haustee	Mistelkraut, geschn.	57010507	1
HBK Gesundheit	Maltodextrin	1143	3
HBK Gesundheit	Maltodextrin	2343	1
Hedinger	Dihydrocodeinhydrogen...	70162	4
Hedinger	Leinsamen	16011402	1
Hedinger	Löwenzahnkraut mit Wu...	10121614	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Hepta...	204036	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Hepta...	204037	2
Hedinger	Rhabarberwurzel, gepu...	13193110	1
Hedinger/ Sanacorp	Methadonhydrochlorid	15215505	3
Hedinger/Phönix	Natriumsulfat-Decahyd...	205025	1
Heinrich Kle/Sanacor	Leinsamen	7307A170111	2
Hepart AG	Anis	B216346,kbA	1
Hepart AG	Bitterer Fenchel	B492,kbA	1
Hepart AG	Bohnenkraut, gerebelt	12177205	3
Hepart AG	Brennnesselblätter, g...	P234605kbA	1
Hepart AG	Buchweizenkraut, gesc...	B120509	2
Hepart AG	Dillfrüchte	L30057kbA	1
Hepart AG	Eberwurzel	B120726	1
Hepart AG	Frauenmantelkraut, ge...	B-698kbA	1
Hepart AG	Frauenmantelkraut, ge...	21963	3
Hepart AG	Gänseblümchen	A130307	1
Hepart AG	Hauhechelwurzel, gesc...	B130404	3
Hepart AG	Johanniskraut, geschn.	B-445,kbA	1
Hepart AG	Kamillenblüten	B-477,kbA	1
Hepart AG	Königskerzenblüten, g...	12170904	2
Hepart AG	Kümmel	B-224,kbA	1
Hepart AG	Lavendelblüten	A130214	4
Hepart AG	Pfefferminzblätter, g...	B-185	5
Hepart AG	Pomeranzenblüten (Blü...	B120822	1
Hepart AG	Schachtelhalmkraut, g...	B-695,kbA	1
Hepart AG	Schwarzkümmelsamen	20720,kbA	1
Hepart AG	Spitzwegerichblätter,...	20832	5
Hepart AG	Thymian, gerebelt	A130109	2
Hepart AG	Walnussblätter, geschn.	A120123	1
Hepart AG	Weidenröschenkraut, k...	10326110	2
Hepart AG	Weißdornblüten	13010401	1
Herbasinica	Lavendelblüten	1488A130830	1
Herbasinica	Odermennigkraut, gesc...	11374007	1
HiperScan	Pfefferminzblätter, g...		1
Hof-Apotheke,St.Afra	Beinwellwurzel	125041	1
Hubertus Apotheke	Schachtelhalmkraut, g...	3831C140403	1
Ichthyol/Phoenix	Bockshornsamen, gepul...	14377205	1
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT	Natriummonohydrogenph...	Caelo	1
Ichtyol/Phönix	Frauenmantelkraut, ge...	13141107	3
Ichtyol/Phönix	Zinkorotat-Dihydrat	12B02-N02	1
Jenne	Anis	2700A131015	2
Jenne	Methadonhydrochlorid	15B24-B02	1
Jenne	Natriummonohydrogenph...	12109003	3
JENNE	Tragant, gepulvert	16110801	1
k	Kamillenblüten	1290A140513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
KBA Ware	Schachtelhalmkraut, g…	21879	6
Kenk / Phoenix	Artischockenblätter, …	1981B130111	3
Kenk / Phoenix	Echtes Goldrutenkraut…	1781B110826	1
Kenk / Phoenix	Erdrauchkraut, geschn.	3881B111013	2
Kenk / Phoenix	Gänseblümchen	1210A130307	4
Kenk / Phoenix	Gelbwurz, javanisch, …	6731B130117	1
Kenk / Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	22781C120508	1
Kenk / Phoenix	Lapachorinde, geschn.	5161A110204	1
Kenk / Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	2301A130904	2
Kenk / Phoenix	Weißdornblätter mit B…	1971A130307	6
Klenk	Afrikanisches Rotholz…	5961B111219	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6311141B130423	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B100426	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	2
Klenk	Andornkraut, geschn.	4141A130110	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	13289102	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B150701	3
Klenk	Angelikawurzel	6081B130726	1
Klenk	Angelikawurzel		1
Klenk	Angelikawurzel	6081B170601	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B140918	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081n120110	1
Klenk	Angelikawurzel	6081b130109	2
Klenk	Angelikawurzel	B130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6081N120110	14
Klenk	Angelikawurzel	6091B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6082b130410	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130410	4
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	1
Klenk	Anis	212M-01530	1
Klenk	Anis	2700A110701	7
Klenk	Anis	2700A120320	8
Klenk	Anis	2700A140129	6
Klenk	Anis	2901311530	1
Klenk	Anis	2700A150901	1
Klenk	Anis	2700A-110701	1
Klenk	Anis	3113Q01530	1
Klenk	Anis	2700a120320	1
Klenk	Anis	2700A121107	1
Klenk	Anis	2700A150601	5
Klenk	Anis	2700A12107	1
Klenk	Anis	2700A130527	13
Klenk	Anis	2103311530	1
Klenk	Anis	814Q01530	1
Klenk	Anis	2700A160511	5
Klenk	Anis, gepulvert	2704B110824	1
Klenk	Anis, zerstossen	2706B100120	1
Klenk	Apfelsinenschalen, ge…	531A091125	3
Klenk	Apfelsinenschalen, ge…	531a130204	1
Klenk	Apfelsinenschalen, ge…	531A130204	5
Klenk	Apfelstücke, geschn.	A120302	3
Klenk	Arnikablüten	1181B130605	1
Klenk	Artischockenblätter, …	1981B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, …	B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, …	1981B120413	1
Klenk	Attichwurzel, geschn.	6281B110427	4
Klenk	Augentrostkraut, gesc…	B101206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Augentrostkraut, gesc…	B130430	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc…	15029806	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc…	3871B130430	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B120417	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B110317	2
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6645B130226	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B-110317	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B130226	9
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B100823	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	13196808	1
Klenk	Bärentraubenblätter, …	2391B130328	9
Klenk	Bärentraubenblätter, …	2391B120314	6
Klenk	Bärentraubenblätter, …	2391B120719	13
Klenk	Bärentraubenblätter, …	2391b120314	2
Klenk	Bärentraubenblätter, …	2391B07030901	1
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B120220	1
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B110428	1
Klenk	Bärlauchkraut, geschn.	3511B111005	2
Klenk	Basilikumkraut, gereb…	3632A120502	4
Klenk	Basilikumkraut, gereb…	A120502	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb…	A110201	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb…	3632A110201	3
Klenk	Basilikumkraut, gereb…	3632a120502	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a120123	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A130218	10
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A120123	8
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A11119	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	2591A130218	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a130218	2
Klenk	Beinwellkraut, geschn.	4561B100518	2
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120531	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120807	4
Klenk	Beinwellwurzel	6241B121214	2
Klenk	Beinwellwurzel	6241B100715	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b120807	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130312	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130619	8
Klenk	Beinwellwurzel	B130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B06110202	1
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130724	7
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B131009	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130724	1
Klenk	Benediktenkraut, gesc…	A110517	1
Klenk	Berberitzenrinde, ges…	551B120320	1
Klenk	Berberitzenrinde, ges…	551B110128	4
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4021409	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130318	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A140214	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	27121301	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	28101306	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4213I01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4113A-01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A05051801	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A121130	24
Klenk	Birkenblätter, geschn.	A121130	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Birkenblätter, geschn.	21061303	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	C120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	F-040413-1	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120802	19
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120508	18
Klenk	Birkenblätter, geschn.	20111201	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A-110726	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A110726	24
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130218	4
Klenk	Bittere Mandeln	40A-150904	2
Klenk	Bittere Mandeln	40A140908	19
Klenk	Bittere Mandeln	40A150904	12
Klenk	Bittere Mandeln	40A130909	9
Klenk	Bittere Mandeln	40A0130909	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A150905	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A0161005	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A161206	8
Klenk	Bittere Mandeln	40A161028	12
Klenk	Bittere Mandeln	40A121010	11
Klenk	Bittere Mandeln	40A111117	7
Klenk	Bittere Mandeln	40A111004	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A120924	4
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B130206	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A110704	4
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	4
Klenk	Bitterer Fenchel	2880A100503	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B100211	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140612	12
Klenk	Bitterer Fenchel	2860,A150617	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	2
Klenk	Bitterer Fenchel	28060A140612	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150320	12
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B110318	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150617	4
Klenk	Bitterer Fenchel	3812A-01545	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860a120412	3
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130226	6
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130513	2
Klenk	Bittersüße Nachtschat…	5601A080513	3
Klenk	Bockshornsamen	7260A130603	3
Klenk	Bockshornsamen	A130603	1
Klenk	Bockshornsamen	7260A110530	2
Klenk	Bockshornsamen	7260A120118	2
Klenk	Bockshornsamen	9011301	1
Klenk	Bockshornsamen	A120118	2
Klenk	Bockshornsamen	8061301	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul…	7264A110201	9
Klenk	Bockshornsamen, gepul…	12082014A	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul…	A110201	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C120321	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	171A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C130620	6
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A-110420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C121105	8
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110420	9
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100816	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C120321	16
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C121105	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C130620	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911B090709	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	7
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	4281N111121	5
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	4281N110404	1
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	N111121	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A110913	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	4513E3054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	114Q-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A110809	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a120619	4
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A-120619	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	1107211689	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A140221	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A141124	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A150109	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A151012	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A-121010	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A130703	13
Klenk	Brennnesselblätter, g...	1913A-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A121010	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	1
Klenk	Brennnesselsamen	2021505	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A151009	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A170130	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A160928	2
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	6631N110513	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	9931B120927	1
Klenk	Brombeerblätter, gesc...	2271B111216	1
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B131115	3
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B121207	2
Klenk	Buchweizenkraut, gesc...	4581B120509	3
Klenk	Campher	444A150721	1
Klenk	Campher	444A150721	1
Klenk	Campher	444A140526	4
Klenk	Campher	444A160817	6
Klenk	Campher	444A100826	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B121024	4
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B120411	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B121010	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	615B130325	3
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614b121024	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	611B100628	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614a120411	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	3794377	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B081208	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B130528	3
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B141202	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	B130528	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B130214	10
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721b130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B1130528	1
Klenk	Curcumawurzelstock, g...	6741B121030	1
Klenk	Damianablätter, geschn.	1990A130206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Damianablätter, geschn.	A130206	2
Klenk	Damianablätter, geschn.	12064101	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A121211	3
Klenk	Dillfrüchte	2680a120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A120312	7
Klenk	Dillfrüchte	2680A-120312	1
Klenk	Dillfrüchte	A120312	1
Klenk	Dillspitzen, geschn.	3531B110726	1
Klenk	Diptamwurzel, geschn.	6271B140708	1
Klenk	Dostenkraut	4221A120315	2
Klenk	Eberraute, geschn.	21081301	1
Klenk	Eberraute, geschn.	26011403	1
Klenk	Eberwurzel	69191B120726	1
Klenk	Eberwurzel	6194B110831	1
Klenk	Eberwurzel	B110831	1
Klenk	Eberwurzel	12097301	1
Klenk	Eberwurzel	6194b110831	1
Klenk	Eberwurzel	6191B120726	3
Klenk	Echtes Goldrutenkraut…	1781B110706	1
Klenk	Echtes Labkraut, gesc…	3921B12030	1
Klenk	Echtes Labkraut, gesc…	3921C130226	1
Klenk	Efeublätter, geschn.	B130118	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C130226-32743106	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C120802	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C13026	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	6661C130226	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C111011	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661A090318	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661B110121	2
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C-111011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661c130226-34343111	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C131104	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661c120802	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661c120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C130226	27
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661C2004	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	C120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	C130226	5
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661B101011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc…	4661B110916	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6074B100416	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-120314	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	A130408	3
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120314	10
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071B091207	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	130116	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A130612	4
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071a130408	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A090420	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	10
Klenk	Eichenrinde, geschn.	C-280513-2	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	A130923	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	17
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651A070828	3
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4654B120611	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B130611	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	1911E-02142	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311A120723	3
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311a120723	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B130205	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B140704	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	B120925	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031A130430	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	B120410	1
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	3881B100127	1
Klenk	Eschenblätter, geschn.	5111A-01491	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B120419	6
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B130306	4
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	B120419	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011b130306	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	B130306	2
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B130306-35294110	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B130306	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	6621B110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-090903	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B110412	4
Klenk	Flohsamen	7380a111018	1
Klenk	Flohsamen	7380A110317	1
Klenk	Flohsamen	7380a120109	3
Klenk	Flohsamen	A130128	1
Klenk	Flohsamen	7560A140203	1
Klenk	Flohsamen	7560a120330	1
Klenk	Flohsamen	7380A111018	1
Klenk	Flohsamen	7380A150520	4
Klenk	Flohsamen	7380A130128	6
Klenk	Flohsamen	A120109	1
Klenk	Flohsamen	A120911	1
Klenk	Flohsamen	7380A120911	16
Klenk	Flohsamen	7560A130418	1
Klenk	Flohsamen	7380A120109	24
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501B100428	1
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501C121105	4
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501A110301	3
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501B090417	1
Klenk	Gänseblümchen	1210a071301	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A120215	3
Klenk	Gänseblümchen	A130705	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A110223	1
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	11328103	4
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	H-280513-3	1
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	A110913	2
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	3551A130903	1
Klenk	Geißrautenkraut, gesc...	3901B140801	1
Klenk	Geißrautenkraut, gesc...	3901C110905	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, ...	B130117	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, ...	6731B150630	1
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	5
Klenk	Gewürznelken	1260A100617	2
Klenk	Gewürznelken	1260A150304	2
Klenk	Gewürznelken	1260A130903	3
Klenk	Gewürznelken	1260A120328	5
Klenk	Gewürznelken	1260A101223	1
Klenk	Gewürznelken	A120328	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A-110816	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	A110209	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110209	4
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A100414	1
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	3991B130502	2
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	3991B110304	1
Klenk	Hagebutten	3613M-01542	1
Klenk	Hagebutten	B111019	1
Klenk	Hagebutten	A120719	1
Klenk	Hagebutten	2841B111019	3
Klenk	Hagebutten	A120904	1
Klenk	Hagebutten	B130523	1
Klenk	Hagebutten	2841B081210	1
Klenk	Hagebutten	2851A120904	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A150310	4
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A101119	3
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A-110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2841B111019	2
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120102	5
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120904	2
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	3613M-01543	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	A120904	3
Klenk	Hamamelisblätter, ges...	2051B110214	1
Klenk	Hamamelisblätter, ges...	B110214	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	4296345	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B101216	2
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B130404	2
Klenk	Heideblüten, gerebelt	13014202	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	4042013	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	N110516	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	2191N110516	5
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	N121022	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N110304	5
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2010N110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910A090717	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N121022	7
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	910N130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N130131	11
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n130131	1
Klenk	Hennablätterpulver	2074A111004	1
Klenk	Hennablätterpulver	20747A111004	1
Klenk	Herzgespannkraut, ges...	4071A-100707	1
Klenk	Heublume	A130304	1
Klenk	Heublume	10192103	1
Klenk	Heublume	1400A120116	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B111122	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B131015	2
Klenk	Hibiscusblüten	1431B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B-110519	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291a111124	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A-120806	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A130320	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A110125	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A121120	4
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A111124	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	12273107	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120507	5
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120813	2
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B091116	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B120605	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, g…	3671A-100414	2
Klenk	Hirtentäschelkraut, g…	3671B111201	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, g…	B111201	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A080409	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	2
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911a130320	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130110	3
Klenk	Holunderbeeren	3010N120921	3
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A130627	2
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A120215	4
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571a120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	13021301	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A141126	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A110125	2
Klenk	Holunderblüten, gereb…	21091201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	26061201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A121121	20
Klenk	Holunderblüten, gereb…	16061201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A110223	16
Klenk	Holunderblüten, gereb…	A121121	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571a1211	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A130930	3
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A-110223	1
Klenk	Holunderblüten, gereb…	1571A1202015	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B111004	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120202	6
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120817	7
Klenk	Hopfenzapfen	1451B140408	1
Klenk	Hopfenzapfen	20071301	1
Klenk	Hopfenzapfen	1450A110712	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130107	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	8
Klenk	Hopfenzapfen	B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B-120817	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130409	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B130227	12
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B150407	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B140131	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	5122013a	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	14111302	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021C140730	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B111005	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	20021301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021b121204	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B121203	5
Klenk	Huflattichblätter, ge…	5011301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2020B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B120601	5
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021C130326	8
Klenk	Huflattichblätter, ge…	26091301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	KS100061	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B120124	4
Klenk	Huflattichblätter, ge…	B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	11101202	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	2021B130319	4
Klenk	Huflattichblätter, ge…	8061207	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	B130227	1
Klenk	Huflattichblätter, ge…	23121302	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A130710	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120828	7
Klenk	Indische Flohsamen	20071302	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A130418	2
Klenk	Indische Flohsamen	7560A160229	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A150420	3
Klenk	Indische Flohsamen	7560A140203	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6951B100302	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6951B130110	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6951B110119	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6951B110822	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B16029	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B130418	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B160429	5
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	KS200260	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B160929	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B170127	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge…	6954B110801	1
Klenk	Isländisches Moos, ge…	5191A140828	1
Klenk	Isländisches Moos, ge…	5191N110609	1
Klenk	Jasminblüten	1460A110505	1
Klenk	Johannisbeeren, schwa…	2990A110620	1
Klenk	Johannisbeeren, schwa…	A121106	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a120604	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819914	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	21
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A00819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	15068103	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A-100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120905	8
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A121120	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4012A100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100919	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120604	15
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	106212173	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701B120427	7
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701B120301	3
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6711B110606	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701b130103	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701B120817	6
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	4797362	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701b120301	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701B150407	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge…	6701B130870	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, un…	B130807	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	5
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	38
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	3
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	B130415	2
Klenk	Kamillenblüten	11101302	1
Klenk	Kamillenblüten	14111314	1
Klenk	Kamillenblüten	A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	2
Klenk	Kamillenblüten	A130516	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A-120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A150618	1
Klenk	Kamillenblüten	1290a120620	1
Klenk	Kamillenblüten	4100113002	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A12061	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120403	3
Klenk	Kamillenblüten	27111204	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110607	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120620	13
Klenk	Kamillenblüten	2310211452	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	6
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A20404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110421	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110825	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A140508	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	9
Klenk	Kamillenblüten	16121301	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140624	1
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	3
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140123	2
Klenk	Kardamomfrüchte	2750A110810	2
Klenk	Kardamomfrüchte	A130807	1
Klenk	Kardamomfrüchte	A110810	3
Klenk	Kleines Habichtskraut…	3611B11105	1
Klenk	Kleines Habichtskraut…	B111005	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A080709	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120208	4
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A130214	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A120206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120103	1
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1650A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651B120315	3
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651B150722	1
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651B130820	5
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651b130820	2
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1650A100608	1
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651B140324	2
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651B121109	22
Klenk	Königskerzenblüten, g…	A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1651B110203	2
Klenk	Königskerzenblüten, g…	1650A111018	3
Klenk	Koriander	2790A130129	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Koriander	2790a121023	1
Klenk	Koriander	A121023	3
Klenk	Koriander	2790A161111	5
Klenk	Koriander	2790A151117	1
Klenk	Koriander	2790A121023	7
Klenk	Koriander	2709A130129	1
Klenk	Kornblumenblüten ohne…		1
Klenk	Kümmel	2770a120905	2
Klenk	Kümmel	2270A130521	1
Klenk	Kümmel	2770A131008	2
Klenk	Kümmel	2770A140708	4
Klenk	Kümmel	2770A130521	12
Klenk	Kümmel	A120905	3
Klenk	Kümmel	1810A-01537	1
Klenk	Kümmel	2770A110818	8
Klenk	Kümmel	2770A120403	14
Klenk	Kümmel	2770A160304	1
Klenk	Kümmel	5213A1537	1
Klenk	Kümmel	2770A130910	1
Klenk	Kümmel	2770A110601	9
Klenk	Kümmel	412091-1-P	1
Klenk	Lapachorinde, geschn.	13298302	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A120803	3
Klenk	Lavendelblüten	1488B130111	2
Klenk	Lavendelblüten	1488A111201	2
Klenk	Lavendelblüten	1489A1203	1
Klenk	Lavendelblüten	1488B130604	5
Klenk	Lavendelblüten	313U-01462	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A120103	19
Klenk	Lavendelblüten	1489A100125	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A130214	16
Klenk	Leinsamen	1913Q-02240	1
Klenk	Leinsamen	7307A130124	1
Klenk	Leinsamen	7307A130110	15
Klenk	Leinsamen	7307A-130110	1
Klenk	Leinsamen	7308A150414	2
Klenk	Leinsamen	7308A130110	4
Klenk	Leinsamen	7307A150710	3
Klenk	Leinsamen	7308A150710	2
Klenk	Leinsamen	7307A160414	1
Klenk	Leinsamen	7300A170306	2
Klenk	Leinsamen	903312240	1
Klenk	Leinsamen	7307A121212	1
Klenk	Leinsamen	7300A141201	4
Klenk	Leinsamen	7300A140526	1
Klenk	Leinsamen	7500A140556	1
Klenk	Leinsamen	3707A140526	1
Klenk	Leinsamen	A130110	1
Klenk	Leinsamen	7307a111107	1
Klenk	Leinsamen	7308A111107	3
Klenk	Leinsamen	1910212240	1
Klenk	Leinsamen	7307A130722	5
Klenk	Leinsamen	7300A130722	8
Klenk	Leinsamen	7307A131021	1
Klenk	Leinsamen	7300A130110	7
Klenk	Leinsamen	7307A-130722	1
Klenk	Leinsamen	2002285	1
Klenk	Leinsamen	7307a131104	1
Klenk	Leinsamen	7307A140526	3
Klenk	Leinsamen	7307A131104	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Leinsamen	7300A111107	4
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge…	6371A080508	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge…	B121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge…	6371B-121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge…	B110228	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge…	6371B121029	3
Klenk	Lindenblätter, geschn.	2471B120502	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611A121120	7
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611a121120	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	Pr.Nr.4411A-01474	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B1010004	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130905	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130307	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130307	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130905	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B111011	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B131220	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B120827	11
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B121105	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B110421	2
Klenk	Lorbeerblätter	B110809	1
Klenk	Lorbeerblätter, geschn.	B110809	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B130314	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B160613	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611A110104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B110929	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B120620	19
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B110131	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	5122013b	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B-120620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B110104	5
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B1104104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B090306	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu…	6611B-131206	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621N130813	6
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A120208	6
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A160111	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A120606	15
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A141027	5
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	A120606	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6621A110420	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc…	6101202	1
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331A120813	1
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331B111205	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	A120312	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A081204	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	A110411	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A1311105	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A101025	15
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881a101025	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	A101025	2
Klenk	Majorankraut, gerebelt	12345678	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B10529	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	B130225	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B130225	4
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B100408	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B-120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1910211464	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	150B111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	10357908	2
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b110207	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120427	10
Klenk	Manna, geschn.	5221A150107	2
Klenk	Manna, geschn.	5221A110817	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A140210	4
Klenk	Manna, geschn.	5221A120509	10
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A090929	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A130219	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A110209	2
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A132019	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	A120725	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	3701A100916	2
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	3701A111207	11
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	3701B111117	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	B110728	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	3701B130318	5
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	3701a111207	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	2011402	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	913E-01627	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	11041310	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge…	3701B120717	3
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A111213	16
Klenk	Mateblätter, geschn.	2131A111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A-111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141a111213	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	111207	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2807211503	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A111207	15
Klenk	Melissenblätter, gesc…	27091201	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A120718	11
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A110818	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A101216	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A151209	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A121009	14
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A121009/PN:1198	1
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A121029	4
Klenk	Melissenblätter, gesc…	2161A121206	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	2901311695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	1512211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A-120507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120507	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122-35454110	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A130307	7
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A110816	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4961A120419	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a130307	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a121122	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122	10
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120419	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N090701	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A110614	2
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A110614	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N150121	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	12274007	3
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	A130304	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A130304	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A130515	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A120903	2
Klenk	Myrrhe	3351A121004	1
Klenk	Myrrhe	3351A160330	2
Klenk	Myrrhe	3351A130902	1
Klenk	Myrrhe	3351A120514	1
Klenk	Odermennigkraut, gesc...	3481C120508	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B131025	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B120417	2
Klenk	Ölbaumblätter	2211B150818	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B130425	3
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	B121112	3
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	2221B12112	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	17121304	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	B110718	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	2221B110718	6
Klenk	Pappelknospen	3260A120828	1
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	A120329	2
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	4231A-110913	1
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	4231A120329	2
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A09120	1
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A091120	2
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A150811	1
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A121024	4
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120606	5
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120283	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1913A-01505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A100323	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A110207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	216A121029	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A120718	3
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A130320	6
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121009	6
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A07020203	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A151119	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161B140321	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121029	16
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1209211505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A-121206	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A-101013	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A101013	6
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A13020	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A111207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	A121009	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181a120913	3
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A130806	7
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	CH.2161B080818	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1001311505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	2161	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	2181B130717	10
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	2161A121206	14
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	4513E1503	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	A130806	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	4113Q1505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	2181A-120913	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	2181A120913	34
Klenk	Pfefferminzblätter, g…	2183A120913	2
Klenk	Pfingstrosenwurzel, g…	6421B120327	1
Klenk	Pfingstrosenwurzel, g…	B110916	2
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü…	3613m-01445	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü…	1201B110809	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü…	1201B120822	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	B120830	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	3613M-01531	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	511A110411	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	C130226	3
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	2711B111207	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	511B120830	4
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	511B110321	2
Klenk	Pomeranzenschalen, bi…	511C130226	1
Klenk	Preiselbeerblätter, g…	2431B101006	2
Klenk	Rautenkraut, geschn.	A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A100707	3
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A07020601	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A120207	1
Klenk	Rhabarberwurzel, gesc…	7761B130514	2
Klenk	Rhabarberwurzel, gesc…	6891B111118	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130517	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B120312	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1250A110511	1
Klenk	Ringelblumenblüten	C120321	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B120419	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B110118	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	3013E1448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	204311448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	B130517	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B130517	5
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B130321	5
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241C120321	4
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B130927	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B140211	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B150902	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241N151209	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1241B160530	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	1240A110418	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g…	112211448	1
Klenk	Rosenblüten	1561A121016	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g…	1561A110404	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g…	1561B101210	2
Klenk	Rosenblütenblätter, g…	1561A121016-34023101	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A131118	12
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	301401	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	61A131118	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	A130201	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A140910	4
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A120224	18
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A160905	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	112E-01510	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A150622	6
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261a120224	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261a160329	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…		1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A130201	29
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A160329	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc…	2261A081117	1
Klenk	Rosskastanienblätter,…	255100903	1
Klenk	Rosskastanienblätter,…	N130124	2
Klenk	Rosskastanienblätter,…	2551N130124	3
Klenk	Rosskastanienblätter,…	2551B081223	1
Klenk	Rosskastanienblüten, …	1440A110311	3
Klenk	Rotkleeblüten	7470A130311	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640a130122	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A130122	15
Klenk	Rotkleeblüten	811Q-07163	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A110727	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, gesc…	1591A-110511	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, gesc…	1591A110511	13
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B121218	2
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B12118	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951A110621	7
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	A110621	6
Klenk	Safran (Gewürz)	384A130320	2
Klenk	Safran (Gewürz)	384a120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A-120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A110608	1
Klenk	Safran in Fäden	380A130613	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301a120403	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301c120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	C120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12026	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C120126	16
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	6561B111108	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	B111108	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831c131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831a120611	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831C131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A120903	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A121018	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	2213U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A1230726	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A110922	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	4713U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A120018	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	4413Q1642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A111124	4
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A120611	10
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A110601	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A11124	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A120726	18
Klenk	Schachtelhalmkraut, g…	3831A120529	8
Klenk	Schafgarbenblüten, ge…	4181A121130	1
Klenk	Schafgarbenblüten, ge…	A110816	3
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181A101102	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181A110111	15
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181B130709	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	A130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	15333007	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181a11011	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181A121130	12
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181a130513	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges…	4181A130710	1
Klenk	Schlehdornblüten	2612E-01468	1
Klenk	Schlehdornblüten, ger…	N101109	2
Klenk	Schlehdornblüten, ger…	1150n101109	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	A111018	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A-100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B100414	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B110314	7
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B110314	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenwurzel…	B130218	3
Klenk	Schlüsselblumenwurzel…	6461A100511	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A110301	6
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A120611	4
Klenk	Schöllkraut, geschn.	4711E-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	4
Klenk	Schöllkraut, geschn.	1406111632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731B100205	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A130904	2
Klenk	Schwarze Johannisbeer…	2251a110204	1
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, g…	7434A130422	3
Klenk	Schwarze Senfsamen, g…	A130422	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g…	7434A120712	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g…	7434A140923	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, g…	7434A150608	4
Klenk	Schwarze Senfsamen, g…	7434a150608	1
Klenk	Schwarzer Pfeffer	A130415	2
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A120703	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	A120703	1
Klenk	Senfsamen, weiß, gepu…	7254A141202	1
Klenk	Sennesblätter, gepulv…	2331B150903	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331c130326	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B150903	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B110907	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A110207	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120403	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C130326	16
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A100525	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B130214	5
Klenk	Sennesblätter, geschn.	B130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C120614	8
Klenk	Sonnenblumenblüten, g…	1711I-07036	1
Klenk	Sonnenblumenblüten, g…	1701B091013	1
Klenk	Spargelwurzelstock, g…	6151B100332	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	4271A100615	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	4271A110816	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	4271A-110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	4271A111125	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	427A111125	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	4271A130716	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,…	A110816	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A130115	6
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4281N111121	1
Klenk	Steinkleekraut, geschn.	4151A110324	8
Klenk	Steinkleekraut, geschn.	A110324	6
Klenk	Steinkleekraut, geschn.	4151A120912	1
Klenk	Sternanis	2690A130903	2
Klenk	Sternanis	2690A101026	1
Klenk	Sternanis	B111109	1
Klenk	Sternanis	2690A120809	1
Klenk	Sternanis	2690A111013	3
Klenk	Sternanis	2696B111109	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A120806	15
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A110303	2
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681B130715	5
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A-120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	B130715	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A131002	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870130304A	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A140528	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A121126	27
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a121126	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130426	21
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130820	3
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A110531	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	638A130820	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a111004	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130425	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A140109	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130820	4
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130426	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120806	3
Klenk	Süßholzwurzel, ungesc...	6391A110421	4
Klenk	Süßholzwurzel, ungesc...	6390A101020	1
Klenk	Süßholzwurzel, ungesc...	6391A080905	4
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A101206	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A110714	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A121204	1
Klenk	Tang, geschn.	1051A110920	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080103	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A120111	4
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	3711B-111216	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	B120628	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	3711B111216	1
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B130129	5
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B120508	3
Klenk	Teufelskrallenwurzel	10111204	1
Klenk	Theriak, gepulvert	12189403	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A110728	25
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a110728	1
Klenk	Thymian, gerebelt	1910211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A120111	35
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a120111	3
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130910	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A-120111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	A130910	3
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a130109	2
Klenk	Thymian, gerebelt	2103311688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622B110519	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A141203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Tinnevelly-Sennesfrüc…	1041B120327	2
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B131029	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B150825	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B111013	10
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	2
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B140227	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914b120112	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841a120413	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841A1101120	1
Klenk	Veilchenwurzel	B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	B130102	1
Klenk	Veilchenwurzel	6831B111013	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, …	4301A121120	3
Klenk	Vogelknöterichkraut, …	4301A120912	1
Klenk	Vogelmierenkraut, ges…	4551B090528	1
Klenk	Vogelmierenkraut, ges…	4551b110222	1
Klenk	Wacholderbeeren	2890A130513	2
Klenk	Wacholderbeeren	2890a120709	1
Klenk	Wacholderbeeren	A120709	3
Klenk	Wacholderbeeren	2890A101201	5
Klenk	Wacholderbeeren	2890A120709	13
Klenk	Wacholderbeeren, zers…	2896B121016	7
Klenk	Waldmeisterkraut, ges…	3601B090114	1
Klenk	Waldmeisterkraut, ges…	3601B140321	1
Klenk	Waldmeisterkraut, ges…	B090114	3
Klenk	Walnussblätter, geschn.	A130410	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A130410	2
Klenk	Walnussblätter, geschn.	F-280513-1	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A131029	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A-120123	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A110816	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120613	3
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B080806	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120906	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711b120613	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120307	7
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751c120614	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A080902	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	4510I-01634	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751a120307	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A-100118	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221N130201	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A090311	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	66221A101202	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A130304	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	A130304	1
Klenk	Weidenrinde, geschn.	811B100910	3
Klenk	Weidenrinde, geschn.	B100910	6
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	2512U-01641	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721C130618	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	C120321	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721A101010	2
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721C110701	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721C120321	10
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721A120418	11
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721C2120321	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	A120418	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721B130528	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Weidenröschenkraut, k…	4721A120903	7
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1972A120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	A130307	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A120215	3
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A130307-35014110	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971a120215	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A120813	20
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A120727	13
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A120813-34103101	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	14101301	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	28101307	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971a120813	2
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A110620	5
Klenk	Weißdornblätter mit B…	20121302	1
Klenk	Weißdornblätter mit B…	1971A130307-3447	1
Klenk	Weißdornblüten	1351B111207	4
Klenk	Weißdornblüten	B1112107	1
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B121203	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B110818	2
Klenk	Weißer Ton	424A130507	2
Klenk	Weißer Ton	424A100819	2
Klenk	Weißer Ton	45131I01190	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A1100324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A110324	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	A110324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A121130	2
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A130927	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	610A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	B121016	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	A101018	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A130708	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A130907	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc…	621A130221	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc…	B130521	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc…	621A091016	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc…	A130221	3
Klenk	Zitronenverbenenblätt…	2411B110408	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge…	12007505	1
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge…	6941B110329	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge…	6941B121025	3
Kottas	Bitterer Fenchel	P15301479	1
kräuter schulte	Enzianwurzel, geschn.	52348	1
kräuter schulte	Pomeranzenschalen, bi…	51265	1
kräuter schulte	Rosenblütenblätter, g…	47543	1
kräuter schulte	Tormentillwurzelstock	51952	1
Kräuter Schulte	Buccoblätter	54519	1
Kräuter Schulte	China Pai Mu Tan	52783	1
Kräuter Schulte	Cimicifugawurzelstock…	3308M-02176	1
Kräuter Schulte	Dillfrüchte	6363	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	53473	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	51369	1
Kräuter Schulte	Nelkenwurzkraut, gesc…	51737	1
Kräuter Schulte	Queckenwurzelstock, g…	53016	2
Kräuter Schulte	Roter Tee	52029	1
Kräuter Schulte	Rotkleeblüten	53778	1
Kräuter Schulte	Schlehdornblüten, ger…	53233	2
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge…	54524	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge…	54977	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge…	54500	1
Kräuter Schulte	Silberwurzkraut, gesc…	38970	1
Kräuter-Schulte	Pfefferminzblätter, g…	56254	1
Kräuter-Schulte	Sauerampferkraut, ges…	55272	1
Kräuter-Schulte	Waldmeisterkraut, ges…	52878	1
L12	Campher	18108901	1
L30	Methadonhydrochlorid	67055	17
Macfarlan Smith/Noweda	Cocainhydrochlorid	15224802	2
Merck	Codeinphosphat-Hemihy…	120765	1
Merck	Schweres basisches Bi…	75419201	1
Merck	Trichloressigsäure	12821	1
Midas	Leinsamen	7308A161208	1
Nachprüfung	Anis	5010U-01530	1
Nachprüfung	Bockshornsamen, gepul…	2412E02239	1
Nachprüfung	Campher	1616E-01221	1
Nachprüfung	Cimicifugawurzelstock…	10281113	1
Nachprüfung	Eberraute, geschn.	3451A070919	1
Nachprüfung	Eberwurzel	2812U02133	1
Nachprüfung	Ginkgoblätter, geschn.	2461A100429	10
Nachprüfung	Heidekraut, geschn.	5110A03224	1
Nachprüfung	Heublume	1911E01459	1
Nachprüfung	Schwarze Johannisbeer…	1003	1
Nachprüfung	Stiefmütterchenkraut,…	10291007	1
Nachtestung-Verlänger…	Campher	242/17	1
noweda	Isländisches Moos, ge…		1
noweda	Löwenzahnwurzel, gesc…		1
noweda	Walnussblätter, geschn.		1
Noweda	Alantwurzel, geschn.	6341B111118	3
Noweda	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318744	3
Noweda	Andornkraut, geschn.	4141A080513	1
Noweda	Angelikawurzel	272720	2
Noweda	Bentonit	11304415	1
Noweda	Brennnesselblätter, g…	12195001	7
Noweda	Campher	1202021-01	3
Noweda	Coffeincitrat	CCC-1101	1
Noweda	Damianablätter, geschn.	200151	1
Noweda	Eberraute, geschn.	3451A120312	19
Noweda	Eberwurzel	12163702	1
Noweda	Eichenrinde, geschn.	10348617	8
Noweda	Frauenmantelkraut, ge…	12153302	13
Noweda	Goldrutenkraut, geschn.	11280306	3
Noweda	Haferstroh, geschn.	11280003	1
Noweda	Hopfenzapfen	274725	1
Noweda	Huflattichblätter, ge…	2021B111111	3
Noweda	Johanniskraut, geschn.	12092202	6
Noweda	Kaliumhydrogencarbonat	1004019-01	1
Noweda	Kümmel	12226503	6
Noweda	Kümmel	12226605	3
Noweda	Leinsamen	7307A111107	7
Noweda	Majorankraut, gerebelt	4881A100929	3
Noweda	Manna, gepulvert	11170102	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl…	12H28-NO6	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl…	2159	2
Noweda	Mistelkraut, geschn.	11294001	1
Noweda	Molekulardestillierte…	11160010	1
Noweda	Odermennigkraut, gesc…	10325503	2
Noweda	Odermennigkraut, gesc…	9300106	1
Noweda	Pfefferminzblätter, g…	2911U-01505	1
Noweda	Ringelblumenblüten, g…	12221709	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Rosmarinblätter, gesc...	2261A100916	1
Noweda	Rosmarinblätter, gesc...	15428011	1
Noweda	Salbutamolsulfat	13K12-N02	1
Noweda	Schachtelhalmkraut, g...	12231401	6
Noweda	Schafgarbenkraut, ges...	13381804	2
Noweda	Schafgarbenkraut, ges...	12378603	1
Noweda	Schlüsselblumenwurzel...	12064504	4
Noweda	Schweres basisches Bi...	13/01-N02	1
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	70226/1	1
Noweda	Thymian, gerebelt	521303908	1
Noweda	Tonkabohnen	1040A111026	1
Noweda	Tragant, gepulvert	14162207	1
Noweda	Weidenrinde, geschn.	4609A-01305	1
Noweda	Zitwerwurzelstock, ge...	11091605	3
Noweda / 28.10.13 EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	1211022-01	3
Noweda 06.04.2016	Bitterer Fenchel	15443201	1
Noweda/Henry Lamotte	Schwarze Senfsamen, g...	1493708	1
Noweda10.02.2017	Tormentillwurzelstock	15364313	1
Phagron	Schafgarbenkraut, ges...		3
Phoenix	Bockshornsamen	11313206	6
Phoenix	Campher	15316811	7
Phoenix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120104	1
Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	10136409	1
Phoenix	Rhabarberwurzel, gesc...	11057817	3
Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	231C130326	1
Phoenix	Spitzwegerichblätter,...	4271A11016	1
Phoenix	Süßholzwurzel, geschält	6381A120611	12
Phoenix	Talkum	1305022-01	1
Phoenix	Tausendgüldenkraut, g...	11097612	9
Phoenix	Wacholderbeeren		1
Phoenix	Wermutkraut, geschn.	12103003	8
PHOENIX 19.05.2014	Schwarzer Pfeffer	13221105	1
PHOENIX am 27.12.2013	Süßholzwurzel, ungesc...	281844	1
Phonix	Leinsamen	13296703	3
phönix	Campher	444a160817	1
phönix	Kap-Aloe, geschn.	15283011	1
phönix	Methylrosaniliniumchl...	13184811	1
phönix	Myrrhe	3351a160330	1
phönix	Myrrhe	15021411	1
phönix	Natriumalginat	11509036-02	1
phönix	Tormentillwurzelstock	15364343	1
Phönix	Amfetaminsulfat	16a29-b03-328317	1
Phönix	Amfetaminsulfat	13B11N04	1
Phönix	Besenginsterkraut, ge...	12358801	2
Phönix	Bitterer Fenchel	12094708	2
Phönix	Cinchocainhydrochlorid	13E13-N07	1
Phönix	Efeublätter, geschn.	11101102	1
Phönix	Ehrenpreiskraut, gesc...	13089201	4
Phönix	Eibischwurzel, geschält	2090413	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071a120314	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071A130408	14
Phönix	Eichenrinde, geschn.	10348609	2
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	269197	2
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120315	8
Phönix	Gänsefingerkraut, ges...	11328107	7
Phönix	Gundelrebenkraut, ges...	11374608	1
Phönix	Hagebutten	10281021	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Herzgespannkraut, ges...	12231503	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Himbeerblätter, geschn.	12362701	7
Phönix	Huflattichblätter, ge...	278296	4
Phönix	Ingwerwurzelstock, ge...	13310601	1
Phönix	Isländisches Moos, ge...	12187104	3
Phönix	Jasminblüten	12143206	1
Phönix	Kamillenblüten	1300A120426	1
Phönix	Kreatin	mysjhskeu	1
Phönix	Lindenblüten, geschn.	1611A12120	1
Phönix	Lindenblüten, geschn.	2090413	1
Phönix	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130321	29
Phönix	Methadonhydrochlorid	16135309	2
Phönix	Natriumcarbonat-Decah...	13036904	2
Phönix	Natriumhydrogencarbon...	13186705	4
Phönix	Natriumhydrogencarbon...	13390515	1
Phönix	Natriummonohydrogenph...	13028101	1
Phönix	Natriummonohydrogenph...	1302800,	1
Phönix	Pfefferminzblätter, g...	11327808	2
Phönix	Rhabarberwurzel, gesc...	12211905	3
Phönix	Schachtelhalmkraut, g...	12288807	2
Phönix	Schafgarbenkraut, ges...	4181A130513	10
Phönix	Steinkleekraut, geschn.	1237903	1
Phönix	Süßholzwurzel, ungesc...	276425	1
Phönix	Tausendgüldenkraut, g...	11093612	2
Phönix	Tormentillwurzelstock	15364302	1
Phönix	Wacholderbeeren	13020903	1
Phönix	Wermutkraut, geschn.	12355806	7
Phönix	Ysopkraut, geschn.	11374306	1
Phönix	Zimtrinde, Stangen	610A130927	1
Phönix 10.01.2014	Sennesblätter, geschn.	13136707	1
Phönix/Euro	Magnesiumchlorid-Hexa...	1208025-01	2
Post-Apotheke 22.01.2...	Campher	11032012	1
Probe	Attichwurzel, geschn.	12345	1
Probe	Pfefferminzblätter, g...	1223456	1
Purren Apotheke	Schweres basisches Bi...	11H31-N06	1
Redwood	Damianablätter, geschn.	216451	1
Richter	Alantwurzel, geschn.	P158683	1
Richter	Beifußkraut, geschn.	b200112	1
Richter	Enzianwurzel, geschn.	P200907	1
Richter	Gundelrebenkraut, ges...	s99/09	1
Richter	Ingwerwurzelstock, ge...	KR27992	1
Richter	Lungenkraut, geschn.	P195884	1
Richter	Maisgriffel, geschn.	B189316	1
Richter	Rosenblütenblätter, g...	P236157	1
Richter	Rosskastanienblüten, ...	s-09/09	1
Richter	Tormentillwurzelstock	P209904	1
Rondell Apotheke	Coffeincitrat	15A05-B03-307309	2
sana 09.12.14 3,75	Guajakholz, geschn.	13343802	1
Sana 21.10.14 Ek 3.57	Maisgriffel, geschn.	13381603	2
sanacorp	Kümmel	2656259	1
sanacorp	Kürbiskerne, geschält	14186909	1
Sanacorp	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	2
Sanacorp	Amfetaminsulfat	12/24-N03	1
Sanacorp	Angelikawurzel	277310	1
Sanacorp	Baldrianwurzel, geschn.	12033804	9
Sanacorp	Bärentraubenblätter, ...	2391B110209	3
Sanacorp	Bärlappkraut, geschn.	13101502	2
Sanacorp	Betonienkraut, geschn.	13048903	3
Sanacorp	Brennnesselblätter, g...	12184003	17
Sanacorp	Brennnesselblätter, g...	12184707	11
Sanacorp	Brennnesselsamen	13010602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Brennnesselwurzel, ge…	11265001	2
Sanacorp	Campher	444A130115	1
Sanacorp	Campher	17004306	9
Sanacorp	Campher	14310720	2
Sanacorp	Campher	18019802	6
Sanacorp	Echtes Goldrutenkraut…	12343103	1
Sanacorp	Echtes Labkraut, gesc…	11265109	1
Sanacorp	Echtes Labkraut, gesc…	12369003	8
Sanacorp	Frauenmantelkraut, ge…	12153309	14
Sanacorp	Geißrautenkraut, gesc…	12017911	1
Sanacorp	Heidelbeerblätter, ge…	2191A130410	2
Sanacorp	Hibiscusblüten	12267508	2
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	12362703	9
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13038001	6
Sanacorp	Kamillenblüten	12294809	3
Sanacorp	Kamillenblüten	1290B140123	2
Sanacorp	Kamillenblüten	1300A120725	2
Sanacorp	Kamillenblüten	12294804	6
Sanacorp	Kümmel		2
Sanacorp	Kümmel	2770A120905	4
Sanacorp	Kürbiskerne, geschält	16081212	1
Sanacorp	Lindenblüten, geschn.	264045	1
Sanacorp	Löwenzahnkraut mit Wu…	13108803	2
Sanacorp	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	2
Sanacorp	Malvenblätter, geschn.	278925	1
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12344806	2
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12171913	1
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274006	3
Sanacorp	Morphinhydrochlorid	16184612	2
Sanacorp	Morphinhydrochlorid	18188601	1
Sanacorp	Mutterkraut, geschn.	12380201	2
Sanacorp	Ringelblumenblüten, g…	12221601	4
Sanacorp	Schachtelhalmkraut, g…	13344307	1
Sanacorp	Schlüsselblumenblüten	1541B130808	6
Sanacorp	Schwarze Johannisbeer…	2251A110204	4
Sanacorp	Schweres basisches Bi…	12146909	2
Sanacorp	Sennesblätter, geschn.	13136701	4
Sanacorp	Spitzwegerichblätter,…	263401	1
Sanacorp	Stiefmütterchenkraut,…	12221-01694	1
Sanacorp	Süßholzwurzel, geschält	11351906	3
Sanacorp	Tang, geschn.	11351105	1
Sanacorp	Tormentillwurzelstock	12040712	3
Sanacorp	Veilchenwurzel	11026701	1
Sanacorp	Wacholderbeeren	12330509	1
Sanacorp	Wegwartekraut, geschn.	12369101	6
Sanacorp	Wermutkraut, geschn.	12103002	2
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	11374303	2
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	13336101	7
Sanacorp	Zimtrinde, Stangen	13231601	1
sanacorp;3,32;18.06.15	Koriander	13299495	1
Siegfried Ltd	Methadonhydrochlorid	12B21-N03	1
Siegfried Ltd, Divisi…	Methadonhydrochlorid	15244712	1
siehe Protokoll	Anis	sieheProtokoll	1
siehe Protokoll	Zimtrinde, geschn.	sieheProtokoll	1
siehe Protokoll (Galke)	Bitterer Fenchel	sieheProtokoll	2
siehe WE-Prüfprotokoll	8-Chinolinolsulfat Mo…	96/09	1
Sigma-Aldrich	Natriumbutyrat	Lot.091M-5302V	1
Sigma-Aldrich	Natriumpropionat	SLBK5249V	1
Sino Phyto	Odermennigkraut, gesc…	12382905	5
Spangro/gepepharm	Bitterer Fenchel	15007602	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spangropharm	Birkenblätter, geschn.	264603	1
Spangropharm	Kamillenblüten	11169606	1
Spangropharm	Mistelkraut, geschn.	10273408	1
Spinnrad	Schwarzkümmelsamen	11931059	1
Spinnrad/Phoenix	Schwarzkümmelsamen	613310592	1
stumpf	Magnesiumchlorid-Hexa…	1301c012-277804	1
Synop	Morphinhydrochlorid	15I09-B08	1
Synopharm	Cocainhydrochlorid	16B11-B05	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	57043	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	70325	9
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	LOT067043	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	20170808-03361	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	6703	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	PH10051	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	21082013B	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	48
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67043	65
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihy…	67038	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihy…	67054	31
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen…	20170808-03065	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen…	67035	2
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen…	59819	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen…	67052	10
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	2
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70245	47
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70246	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid		1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	56(070245)	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	2615M-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	1415E-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	5
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	PH120087	1
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	2
unbekannt	Magnesiumchlorid-Hexa…	unbekannt	1
Unisan	D-Ribose	JXCZSJ13D-013	2
Unisan	Natriumsulfat-Decahyd…	11294605	1
VDL	Basilikumkraut, gereb…	12007004	1
VDL	Boldoblätter, geschn.	11016503	1
VDL	Eucalyptusblätter, ge…	2011B110801	4
VDL	Himbeerblätter, geschn.	10013406	3
VDL	Orthosiphonblätter, g…	2221B101213	1
VDL	Ruhrkrautblüten, gesc…	10244406	1
VDL	Schlüsselblumenblüten	11206806	1
VDL;15.06.15;6,83EUR	Kümmel	13306007	1
VDL;87,00EUR;08.09.14	Methadonhydrochlorid	12344821	1
vedono	Anis, gepulvert	11306208	1
vedono	Hibiscusblüten	12007313	1
vedono	Quendelkraut, geschn.	11374807	2
vedono	Rhabarberwurzel, gesc…	12211907	6
vedono	Weihrauch-Granulat	12120009	5
vedono	Weihrauch-Granulat	12120012	1
vedono	Weißdornblätter mit B…	12225103	4
vedono	Zitwerwurzelstock, ge…	13010106	3
Weltecke	Angelikawurzel	38011111	1
Weltecke	Mädesüßkraut, geschn.	67010413	1
Weltecke	Thymian, gerebelt	67101212	1
Weltecke / GEHE	Schlüsselblumenblüten	63011112	1
Wolf	Anis	L401F292b	4
Wolf	Anis	L401F1413	1
Wolf	Anis	B671	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wolf	Anis	B-671	2
Wolf	Anis	215346	1
Wolf	Anis	B216346	14
Wolf	Anis	216346	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-493	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-492	5
Wolf	Bitterer Fenchel	B492	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-362	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B382	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B362	2
Wolf	Bitterer Fenchel	B-682	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	P234605	10
Wolf	Brennnesselblätter, g...	B821	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	B-821	1
Wolf	Dillfrüchte	E-501	1
Wolf	Dillfrüchte	L30057	5
Wolf	Dillfrüchte	23622	6
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	E-822	1
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	B-698	2
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	23187	4
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	p931	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P222676	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	B-457	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P201727	19
Wolf	Hirtentäschelkraut, g...	B449	2
Wolf	Holunderblüten, gereb...	22765	1
Wolf	Holunderblüten, gereb...	B-810	1
Wolf	Holunderblüten, gereb...	22749	1
Wolf	Holunderblüten, gereb...	E-738	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-455	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	19468	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-424	1
Wolf	Kamillenblüten	23242	1
Wolf	Kümmel	B-224	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	22094	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	B449	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	163516	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	B163516	6
Wolf	Majorankraut, gerebelt	P232243	9
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	P221379	7
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-120	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-725	2
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B243	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B725	1
Wolf	Ringelblumenblüten	23342	1
Wolf	Salbeiblätter, geschn.	B735	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, g...	B-695	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, g...	B233885	4
Wolf	Schafgarbenkraut, ges...	230010	1
Wolf	Schafgarbenkraut, ges...	B230010	9
Wolf	Schwarzkümmelsamen		1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	20720	8
Wolf	Schwarzkümmelsamen	B-471	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	207204	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F171b	3
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F1713	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L310F141b	6
Wolf	Zitronengras, geschn.	B654	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wolf	Zitronenverbenenblätt…	E-587	1
Wolf	Zitronenverbenenblätt…	B-312	1
Wolf	Zitronenverbenenblätt…	23635	1
xxx	Campher	709E-01221	1
-	Alantwurzel, geschn.	712M-02181	1
-	Angelikawurzel	130924	1
-	Enzianwurzel, gepulvert	130063	1
-	Gänsefingerkraut, ges…	711M-01619	1
-	Gänsefingerkraut, ges…	130849	1
-	Himbeerblätter, geschn.	130849	1
-	Isländisches Moos, ge…	4711E-01774	1
-	Klettenwurzel, geschn.	5110I-02131	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	130849	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	1511M-01685	1
-	Melissenblätter, gesc…	131146	1
-	Pomeranzenblüten (Blü…	2011A-01445	1
-	Quendelkraut, geschn.	130685	1
-	Quendelkraut, geschn.	131023	1
-	Schöllkraut, geschn.	810I-01632	1
5N Plus Lübeck GmbH/ …	Schweres basisches Bi…	12146908	1
-	Steinkleekraut, geschn.	811Q-01664	1
-	Vogelmierenkraut, ges…	2011A-01686	1
-	Wegwartekraut, geschn.	4411I-01634	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).

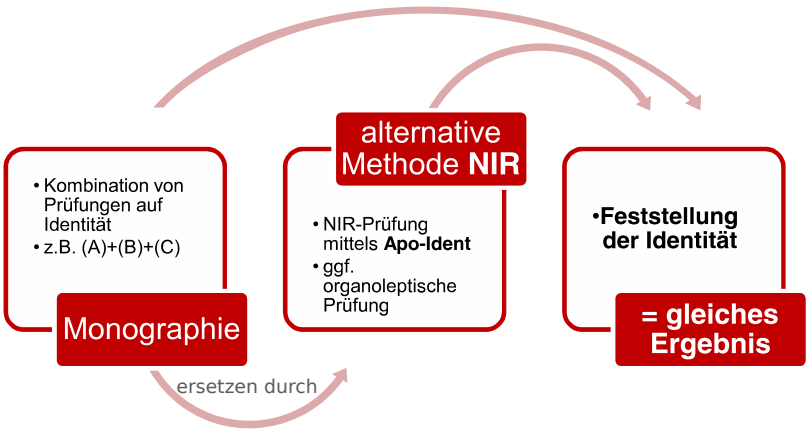


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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 2019-05* 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
Diphenylcyclopropenon
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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

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] Jovanovic, B. D. ; Levy, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139

[12] Bronstein, I. N. ; Semendjajew, K. A. ; Musiol, G. ; Mühlig, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)

[13] Mahalanobis, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55

[14] Yambor, B. ; Draper, W. ; Beveridge, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)

[15] HiperScan GmbH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012

[16] HiperScan GmbH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012

[17] Cyran ; Rotta: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

1,8-Dihydroxyanthranol, *siehe* Dithranol
17-alpha-Estradiolum, *siehe* Alfatradiol
2-Hydroxybernsteinsäure, *siehe* L-Äpfelsäure
3,4-Diaminopyridin, *siehe* Amifampridin
4-Aminopyridin, *siehe* Fampridin
5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, *siehe* 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, 1825
5-Aminosalicylsäure, *siehe* Mesalazin
8-Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, *siehe* Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
8-Hydroxychinolin-Kaliumsulfat, *siehe* Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat

Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe* Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi
Acetaminophen, *siehe* Paracetamol
Acetylcystein, 25
Acetylcysteinum, *siehe* Acetylcystein
Acetylsalicylsäure, 29
Aciclovir, 35
Aciclovirum, *siehe* Aciclovir
Acidi aminolevulinici hydrochloridum, *siehe* 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
Acidum acetylosalicylicum, *siehe* Acetylsalicylsäure
Acidum acetylsalicylicum, *siehe* Acetylsalicylsäure
Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum, *siehe* 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
Acidum ascorbicum, *siehe* Ascorbinsäure
Acidum ascorbinicum, *siehe* Ascorbinsäure
Acidum benzoicum, *siehe* Benzoesäure
Acidum boricum, *siehe* Borsäure
Acidum citricum, *siehe* Citronensäure
Acidum citricum monohydricum, *siehe* Citronensäure-Monohydrat
Acidum folicum hydricum, *siehe* Folsäure-Hydrat
Acidum fusidicum, *siehe* Fusidinsäure
Acidum fusidinicum, *siehe* Fusidinsäure
Acidum glutamicum, *siehe* Glutaminsäure
Acidum glutaminicum, *siehe* Glutaminsäure
Acidum nicotinicum, *siehe* Nicotinsäure
Acidum oxalicum cryst., *siehe* Oxalsäure
Acidum palmitoylascorbinicum, *siehe* Palmitoylascorbinsäure
Acidum salicylicum, *siehe* Salicylsäure
Acidum sorbicum, *siehe* Sorbinsäure
Acidum sorbinicum, *siehe* Sorbinsäure
Acidum stearicum, *siehe* Stearinsäure 50
Acidum stearinicum, *siehe* Stearinsäure 50
Acidum tannicum, *siehe* Tannin
Acidum tartaricum, *siehe* Weinsäure
Acidum tranexamicum, *siehe* Tranexamsäure
Acidum-(L)-malicum, *siehe* L-Äpfelsäure
Adeps solidus, *siehe* Wachse / Fette
Adeps solidus W35, *siehe* Wachse / Fette
Adrenalinhydrogentartrat, *siehe* Epinephrinhydrogentartrat
Adrenalini tartras, *siehe* Epinephrinhydrogentartrat
Adrenalinum bitartaricum, *siehe* Epinephrinhydrogentartrat
Aepfelsäure L, *siehe* L-Äpfelsäure
Aescin, wasserlöslich, 39
Aescinum solubile, *siehe* Aescin, wasserlöslich
Aethacridinum lacticum monohydricum, *siehe* Ethacridinlactat-Monohydrat
Aethinyloestradiolum, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Aethylium paraaminobenzoicum, *siehe* Benzocain
Albendazol, 43
Albendazolum, *siehe* Albendazol
Albucid®, *siehe* Sulfacetamid
Alcohol cetylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole
Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A, *siehe* Cetylstearylalkohole
Alcohol cetylstearylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole
Alcohol cetylstearylicus emulsificans A, *siehe* Cetylstearylalkohole
Alcoholes adipis lanae, *siehe* Wollwachsalkohole
Alcoholes emulsificantes nonionici, *siehe* Nichtionische emulgierende Alkohole
Alcoholes lanae, *siehe* Wollwachsalkohole
Alfatradiol, 47
Alfatradiolum, *siehe* Alfatradiol
Allantoin, 55
Allantoinum, *siehe* Allantoin
Allopurinol, 61
Allopurinolum, *siehe* Allopurinol
Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S Trockenextrakt, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat, 65
alpha-Tocopheroli acetas pulvis, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat
alpha-Tocopherolum aceticum siccatum, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trocken-konzentrat

Ambroxolhydrochlorid, 69
Ambroxoli hydrochloridum, *siehe* Ambroxolhydrochlorid
Ambroxolum hydrochloricum, *siehe* Ambroxolhydrochlorid
Amethocainhydrochlorid, *siehe* Tetracainhydrochlorid
Amifampridin, 75
Amifampridinum, *siehe* Amifampridin
Aminoaethanolum Ciclopiroxi, *siehe* Ciclopirox-Olamin
Amitriptylinhydrochlorid, 79
Amitriptylini hydrochloridum, *siehe* Amitriptylinhydrochlorid
Amitriptylinum hydrochloricum, *siehe* Amitriptylinhydrochlorid
Ammoidin, *siehe* Methoxsalen
Amphotericin B, 83
Amphotericinum B, *siehe* Amphotericin B
Amylum Maydis, *siehe* Stärke
Amylum oryzae, *siehe* Stärke
Amylum Solani, *siehe* Stärke
Amylum tritici, *siehe* Stärke
Aneurinchlorid-hydrochlorid, *siehe* Thiaminchloridhydrochlorid
Aneurinum hydrochloricum, *siehe* Thiaminchloridhydrochlorid
Apfelsäure, *siehe* L-Äpfelsäure
Arabisches Gummi, sprühgetrocknet, *siehe* Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi
Arginin, 87
Argininhydrochlorid, 91
Arginini hydrochloridum, *siehe* Argininhydrochlorid
Argininum, *siehe* Arginin
Argininum hydrochloricum, *siehe* Argininhydrochlorid
Arlacel® 60, *siehe* Monostearate
Ascorbinsäure, 95
Ascorbylis palmitas, *siehe* Palmitoylascorbinsäure
Ascorbylpalmitat, *siehe* Palmitoylascorbinsäure
ASS, *siehe* Acetylsalicylsäure
Atropini sulfas, *siehe* Atropinsulfat
Atropinsulfat, 101
Atropinum sulfuricum, *siehe* Atropinsulfat
Aureomycin®, *siehe* Chlortetracyclinhydrochlorid
Avicel®, *siehe* Cellulose, mikrokristallin
Avil®, *siehe* Pheniraminmaleat

Bacitracin, 105
Bacitracinum, *siehe* Bacitracin
Beclometasondipropionat, 111
Beclometasoni dipropionas, *siehe* Beclometasondipropionat
Beclometasonum dipropionicum, *siehe* Beclometasondipropionat
Benzocain, 115
Benzocainum, *siehe* Benzocain
Benzoesäure, 121
Benzydaminhydrochlorid, 125
Benzydamini hydrochloridum, *siehe* Benzydaminhydrochlorid
Benzydaminum hydrochloricum, *siehe* Benzydaminhydrochlorid
Betain-Monohydrat, 129
Betainum monohydricum, *siehe* Betain-Monohydrat
Betamethason, *siehe* Betamethason, mikronisiert
Betamethason, mikronisiert, 133
Betamethason-17-valerat, *siehe* Betamethasonvalerat
Betamethasondipropionat, mikronisiert, 137
Betamethasoni dipropionas micronisatum, *siehe* Betamethasondipropionat, mikronisiert
Betamethasoni valeras, *siehe* Betamethasonvalerat
Betamethasonum dipropionicum micronisatum, *siehe* Betamethasondipropionat, mikronisiert
Betamethasonum valerianicum, *siehe* Betamethasonvalerat
Betamethasonum, micronisatum, *siehe* Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat, 145
BHT, *siehe* Butylhydroxytoluol
Bienenwachs, gebleicht, *siehe* Wachse / Fette
Bifonazol, 161
Bifonazolum, *siehe* Bifonazol
Biotin, 167
Biotinum, *siehe* Biotin
Bismutgallat, basisches, 171
Bismuthi subgallas, *siehe* Bismutgallat, basisches
Bismutum subgallicum, *siehe* Bismutgallat, basisches
Borax, *siehe* Natriumtetraborat
Borsäure, 179
Budesonid, mikronisiert, 183
Budesonidum micronisatum, *siehe* Budesonid, mikronisiert
Butylhydroxytoluenum, *siehe* Butylhydroxytoluol
Butylhydroxytoluol, 189
Butylhydroxytoluolum, *siehe* Butylhydroxytoluol
Butylscopolaminium bromatum, *siehe*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Butylscopolaminiumbromid
Butylscopolaminiumbromid, 195

Cacao oleum, *siehe* Wachse / Fette
Calcii ascorbas, *siehe* Calciumascorbat
Calcii ascorbinicum, *siehe* Calciumascorbat
Calcii citras tetrahydricus, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat
Calcii citricum, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat
Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium
Calcii ethylhydrogenofumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium
Calcii gluconas, *siehe* Calciumgluconat
Calcii gluconicum, *siehe* Calciumgluconat
Calcii glycerinophosphoricum, *siehe* Calciumglycerophosphat
Calcii glycerophosphas, *siehe* Calciumglycerophosphat
Calcii lactas pentahydricus, *siehe* Calciumlactat-Pentahydrat
Calcii lacticum pentahydricum, *siehe* Calciumlactat-Pentahydrat
Calcii mupirocini, *siehe* Mupirocin-Calcium
Calcii orotas, *siehe* Calciumorotat-Dihydrat
Calcii oroticum, *siehe* Calciumorotat-Dihydrat
Calcii panthothenas, *siehe* Calciumpantothenat
Calcii panthothenicum, *siehe* Calciumpantothenat
Calcium-D-Panthothenat, *siehe* Calciumpantothenat
Calciumascorbat, 199
Calciumcitrat-4-hydrat, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat
Calciumcitrat-Tetrahydrat, 203
Calciumgluconat, 209
Calciumglycerophosphat, 215
Calciumlactat-Pentahydrat, 221
Calciumorotat-Dihydrat, 225
Calciumpantothenat, 229
Campher, racemischer, 235
Cannabidiol, 239
Capsaicin, *siehe* Capsaicin, natürlich
Capsaicin, natürlich, 245
Capsaicinoida, *siehe* Capsaicin, natürlich
Capsaicinoide, *siehe* Capsaicin, natürlich
Captopril, 249
Captoprilum, *siehe* Captopril
Carbamid, *siehe* Harnstoff
Carbamidum, *siehe* Harnstoff
Carbomer 35000 / 50000, 255
Carbopol® 974P / 980, *siehe* Carbomer 35000 / 50000
Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), 261
Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)
Cellulose, mikrokristallin, 267
Cellulosum microcristallinum, *siehe* Cellulose, mikrokristallin
Cellulosum microcrystallisatum, *siehe* Cellulose, mikrokristallin
Cera alba, *siehe* Wachse / Fette
Cera flava, *siehe* Wachse / Fette
Cetearylalkohol und Ceteareth-20, *siehe* Cetylstearylalkohole
Cetylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole
Cetylan, *siehe* Cetylstearylalkohole
Cetylis palmitas 15, *siehe* Wachse / Fette
Cetylium palminicum 15, *siehe* Wachse / Fette
Cetylpalmitat 15, *siehe* Wachse / Fette
Cetylstearylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole
Cetylstearylalkohole, 271
Chinidini sulfas, *siehe* Chinidinsulfatdihydrat
Chinidinsulfatdihydrat, 283
Chinindichlorhydrat, *siehe* Chinindihydrochlorid
Chinindihydrochlorid, 287
Chininhydrochlorid, 291
Chininhydrochlorid Dihydrat, *siehe* Chininhydrochlorid
Chinini dihydrochloridum, *siehe* Chinindihydrochlorid
Chinini hydrochloridum, *siehe* Chininhydrochlorid
Chinini sulfas, *siehe* Chininsulfat Dihydrat
Chininsulfat, *siehe* Chininsulfat Dihydrat
Chininsulfat Dihydrat, 295
Chininum dihydrochloricum, *siehe* Chinindihydrochlorid
Chininum hydrochloricum, *siehe* Chininhydrochlorid
Chininum sulfuricum, *siehe* Chininsulfat Dihydrat
Chinolingelb, 299
Chinolingelb E104, *siehe* Chinolingelb
Chinolini et kalii sulfas, *siehe* Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, 303
Chinophthalonfarbstoff, *siehe* Chinolingelb
Chinosol®, *siehe* Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
Chloralhydrat, 309

Chlorali hydras, *siehe* Chloralhydrat
Chloralum hydratum, *siehe* Chloralhydrat
Chloramin-T, *siehe* Tosylchloramid-Natrium
Chloraminum, *siehe* Tosylchloramid-Natrium
Chloramphenicol, 315
Chloramphenicolum, *siehe* Chloramphenicol
Chlorhexidindiacetat, 325
Chlorhexidini acetas, *siehe* Chlorhexidindiacetat
Chlorhexidinum aceticum, *siehe* Chlorhexidindiacetat
Chlorocresol, 331
Chlorocresolum, *siehe* Chlorocresol
Chlortetracyclinhydrochlorid, 335
Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe* Chlortetracyclinhydrochlorid
Chlortetracyclinum hydrochloricum, *siehe* Chlortetracyclinhydrochlorid
Cholecalciferoli pulvis, *siehe* Colecalciferol-Trockenkonzentrat
Cholecalciferolum pulveratum, *siehe* Colecalciferol-Trockenkonzentrat
Cholesterin, *siehe* Cholesterol
Cholesterinum, *siehe* Cholesterol
Cholesterol, 341
Cholesterolum, *siehe* Cholesterol
Cholinchlorid, 347
Cholinhydrogentartrat, 351
Cholinii chloridum, *siehe* Cholinchlorid
Cholinii hyrogenotartras, *siehe* Cholinhydrogentartrat
Cholinium bitartaricum, *siehe* Cholinhydrogentartrat
Ciclopirox olaminum, *siehe* Ciclopirox-Olamin
Ciclopirox-Olamin, 355
Ciclosporin, 361
Ciclosporinum, *siehe* Ciclosporin
Cignolin®, *siehe* Dithranol
Ciprofloxacinhydrochlorid, 367
Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe* Ciprofloxacinhydrochlorid
Citronensäure, 371
Citronensäure-Monohydrat, 385
Citrullin, 391
Citrullinum, *siehe* Citrullin
Clindamycin HCl, *siehe* Clindamycinhydrochlorid
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, 395
Clindamycinhydrochlorid, 399
Clindamycini hydrochloridum, *siehe* Clindamycinhydrochlorid
Clindamycini phosphas, *siehe* Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
Clindamycinum hydrochloricum, *siehe* Clindamycinhydrochlorid
Clindamycinum phosphoricum, *siehe* Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
Clioquinol, 407
Clioquinolum, *siehe* Clioquinol
Clobetasol-17-propionat, *siehe* Clobetasolpropionat
Clobetasoli propionas, *siehe* Clobetasolpropionat
Clobetasolpropionat, 417
Clobetasolum propionicum, *siehe* Clobetasolpropionat
Clonidinhydrochlorid, 429
Clonidini hydrochloridum, *siehe* Clonidinhydrochlorid
Clonidinum hydrochloricum, *siehe* Clonidinhydrochlorid
Clotrimazol, 433
Clotrimazolum, *siehe* Clotrimazol
Coenzym Q10, *siehe* Ubidecarenon
Coffein, 449
Coffeinum, *siehe* Coffein
Colecalciferol-Trockenkonzentrat, 455
Colistini sulfas, *siehe* Colistinsulfat
Colistinsulfat, 459
Colistinum sulfuricum, *siehe* Colistinsulfat
Colophonium, *siehe* Kolophonium
Cortisol, *siehe* Hydrocortison
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, *siehe* Natriumcromoglicat
Cyanocobalamin, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Cyanocobalamin / Ethinylestradiol, 463
Cyanocobalaminum, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Cyproteronacetat, 469
Cyproteroni acetas, *siehe* Cyproteronacetat
Cyproteronum aceticum, *siehe* Cyproteronacetat
Cystin, 475
Cystinum, *siehe* Cystin

D-(+)-Galactose 99%, *siehe* D-Galactose
D-Galactopyranose, *siehe* D-Galactose
D-Galactose, 509
Dapson, 479
Dapsonum, *siehe* Dapson
Dehydroepiandrosteron, *siehe* Prasteron
Dequalinii chloridum, *siehe* Dequaliniumchlorid
Dequalinium chloratum, *siehe* Dequaliniumchlorid
Dequaliniumchlorid, 483
Dexamethason, 489
Dexamethasonacetat, 499
Dexamethasoni acetas, *siehe* Dexamethasonacetat
Dexamethasonum, *siehe* Dexamethason
Dexamethasonum aceticum, *siehe* Dexamethasonacetat

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, 505
Dextromethorphani hydrobromidum, *siehe* Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat
Dextrose, *siehe* Glucose-Monohydrat
DHEA, *siehe* Prasteron
Diclofenac-Natrium, 513
Diclofenacum natricum, *siehe* Diclofenac-Natrium
Diltiazemhydrochlorid, 519
Diltiazemi hydrochloridum, *siehe* Diltiazemhydrochlorid
Diltiazemum hydrochloricum, *siehe* Diltiazemhydrochlorid
Dimethylfumarat, 531
Dinatrii edetas, *siehe* Natriumedetat
Diphenhydraminhydrochlorid, 535
Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe* Diphenhydraminhydrochlorid
Diphenhydraminum hydrochloricum, *siehe* Diphenhydraminhydrochlorid
Diphenylcyclopropenon, 541
Diphenylcyclopropenonum, *siehe* Diphenylcyclopropenon
Diphenylhydrantoin, *siehe* Phenytoin
Diphenylhydrantoinum, *siehe* Phenytoin
Dithranol, 545
Dithranolum, *siehe* Dithranol
DL-Methionin, *siehe* Methionin
Doxycyclinhyclat, 551
Doxycyclini hyclas, *siehe* Doxycyclinhyclat
Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum, *siehe* Doxycyclinhyclat
Doxylaminhydrogensuccinat, 555
Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat
Doxylaminsuccinat, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat
Doxylaminum succinicum, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat

E104, *siehe* Chinolingelb
E131, *siehe* Patentblau V
Emulgade® 1000 NI, *siehe* Cetylstearylalkohole
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* Cetylstearylalkohole
Eosin gelblich, 559
Eosinum natricum, *siehe* Eosin gelblich
Ephedrinhydrochlorid, 563
Ephedrini hydrochloridum, *siehe* Ephedrinhydrochlorid
Ephedrinum hydrochloricum, *siehe* Ephedrinhydrochlorid
Epinephrinhydrogentartrat, 567
Ergotamini tartras, *siehe* Ergotamintartrat
Ergotamintartrat, 573
Ergotaminum tartricum, *siehe* Ergotamintartrat
Erythromycin, 577
Erythromycinum, *siehe* Erythromycin
Estradiol-Hemihydrat, 599
Estradiolbenzoat, 593
Estradioli benzoas, *siehe* Estradiolbenzoat
Estradioli valeras, *siehe* Estradiolvalerat
Estradiolum hemihydricum, *siehe* Estradiol-Hemihydrat
Estradiolvalerat, 605
Estriol, 611
Estriolum, *siehe* Estriol
Ethacridini lactas monohydricus, *siehe* Ethacridinlactat-Monohydrat
Ethacridinlactat-Monohydrat, 619
Ethinylestradiol, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Ethinylestradiolum, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Ethosuximid, 625
Ethosuximidum, *siehe* Ethosuximid
Ethylhydrogenfumarat-Calcium, 629
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium, 633

Fampridin, 637
Fampridinum, *siehe* Fampridin
Finasterid (Form III), 641
Finasteridum (Form III), *siehe* Finasterid (Form III)
Fluocinolonacetonid, *siehe* Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Fluocinolonacetonid, mikronisiert, 645
Fluocinoloni acetonidum micron., *siehe* Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Fluocinolonum acetonatum micron., *siehe* Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Folsäure, *siehe* Folsäure-Hydrat
Folsäure-Hydrat, 649
Fruchtzucker, *siehe* Fructose
Fructose, 653
Fructosum, *siehe* Fructose
Furosemid, 661
Furosemidum, *siehe* Furosemid
Fusidinsäure, 665

Galactose, *siehe* D-Galactose
Galactosum, *siehe* D-Galactose
Gallusgerbsäure, *siehe* Tannin
Gelatina alba, *siehe* Gelatine, weiß
Gelatine, *siehe* Gelatine, weiß
Gelatine, weiß, 669
Gentamicini sulfas, *siehe* Gentamicinsulfat
Gentamicinsulfat, 673
Gentamycinsulfat, *siehe* Gentamicinsulfat

Gentamycinum sulfuricum, *siehe* Gentamicinsulfat
Gerbsäure, *siehe* Tannin
Glucose, 683
Glucose-Monohydrat, 691
Glucosum, *siehe* Glucose
Glucosum monohydricum, *siehe* Glucose-Monohydrat
Glutamin, 703
Glutaminsäure, 707
Glutaminum, *siehe* Glutamin
Glycerinmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate
Glycerinmonostearat 60, *siehe* Monostearate
Glycerinmonostearat, selbstemulgierend, *siehe* Monostearate
Glycerinum monostearinicum 40-55%, *siehe* Monostearate
Glycerinum monostearinicum 60, *siehe* Monostearate
Glycerinum monostearinicum emulsificantes, *siehe* Monostearate
Glyceroli monostearates 40-55%, *siehe* Monostearate
Glyceroli monostearates 60, *siehe* Monostearate
Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe* Monostearate
Glycerolmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate
Glycerolmonostearat 60, *siehe* Monostearate
Glycerolmonostearat, selbstemulgierend, *siehe* Monostearate
Glycin, 711
Glycinum, *siehe* Glycin
Glycopyrronii bromidum, *siehe* Glycopyrroniumbromid
Glycopyrroniumbromid, 715
Gramicidin, 719
Gramicidinum, *siehe* Gramicidin
Griseofulvin, 723
Griseofulvinum, *siehe* Griseofulvin
Guaifenesin, 727
Guaifenesinum, *siehe* Guaifenesin
Guajacolglycerinäther, *siehe* Guaifenesin
Guajacolum glycerinicum, *siehe* Guaifenesin
Gummi arabicum dispersione desiccatum, *siehe* Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi

Harnstoff, 731
Hartfett W35, *siehe* Wachse / Fette
Hartfett, pastilliert, *siehe* Wachse / Fette
Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* Wachse / Fette
Heparin-Natrium, 745
Heparinum natricum, *siehe* Heparin-Natrium
Histamindihydrochlorid, 749
Histamini dihydrochloridum, *siehe* Histamindihydrochlorid
Histaminum hydrochloricum, *siehe* Histamindihydrochlorid
Histidin, 753
Histidinum, *siehe* Histidin
Hyaluronsäure-Natrium-Salz, 757
Hydrochinon, 761
Hydrochinonum, *siehe* Hydrochinon
Hydrochlorothiazid, 767
Hydrochlorothiazidum, *siehe* Hydrochlorothiazid
Hydrocortison, 773
Hydrocortisonacetat, 785
Hydrocortisoni acetas, *siehe* Hydrocortisonacetat
Hydrocortisonum aceticum, *siehe* Hydrocortisonacetat
Hydrocortisonum purum, *siehe* Hydrocortison
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s), 797
Hydroxyethylcellulosum 250 M, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxyethylcellulosum G 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxyethylcellulosum H 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxyethylcellulosum HX, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s), 809
Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s), *siehe* Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)
Hyoscini butylbromidum, *siehe* Butylscopolaminiumbromid
Hypromellose 4000, *siehe* Methylcellulosen
Hypromellose E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen
Hypromellosum E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen

Ibuprofen, 813
Ibuprofenum, *siehe* Ibuprofen
Indometacin, 817
Indometacinum, *siehe* Indometacin

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Inositol, 821
Inositolum, *siehe* Inositol
Iodoform, 825
Iodoformium, *siehe* Iodoform
Ipratropii bromidum, *siehe* Ipratropiumbromid
Ipratropium bromatum, *siehe* Ipratropiumbromid
Ipratropiumbromid, 831
Isopropylphenazon, gepulvert, *siehe* Propyphenazon
Isorbidi dinitras 40%, *siehe* Isosorbiddinitrat 40%
Isosobidum dinatricum 40%, *siehe* Isosorbiddinitrat 40%
Isosorbiddinitrat 40%, 835
Isoxsuprinhydrochlorid, 843
Isoxsuprini hydrochloridum, *siehe* Isoxsuprinhydrochlorid

Jodochloroxychinolinum, *siehe* Clioquinol
Jodoform, *siehe* Iodoform
Jodoformium, *siehe* Iodoform

Kakaobutter, *siehe* Wachse / Fette
Kalii bitartaricum, *siehe* Kaliumhydrogentartrat
Kalii citras, *siehe* Kaliumcitrat
Kalii citricum, *siehe* Kaliumcitrat
Kalii hydrogentartras, *siehe* Kaliumhydrogentartrat
Kalii natrii tartras tetrahydricus, *siehe* Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat
Kalii oxychinolinum sulfuricum, *siehe* Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
Kalii sorbas, *siehe* Kaliumsorbat
Kalii sorbinicum, *siehe* Kaliumsorbat
Kalii sulfuajacolicum, *siehe* Sulfogaiacol-Hydrat
Kalii tartaricum, *siehe* Kaliumtartrat-Hemihydrat
Kalii tartras hemihydricus, *siehe* Kaliumtartrat-Hemihydrat
Kaliumcitrat, 847
Kaliumhydrogentartrat, 853
Kaliumhydroxychinolinsulfat, *siehe* Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, 857
Kaliumsorbat, 861
Kaliumtartrat-Hemihydrat, 869
Kampfer, racemisch, *siehe* Campher, racemischer
Kartoffelstärke, *siehe* Stärke
Ketaminhydrochlorid, 873
Ketamini hydrochloridum, *siehe* Ketaminhydrochlorid
Ketaminum hydrochloricum, *siehe* Ketaminhydrochlorid
Ketoconazol, 877
Ketoconazolum, *siehe* Ketoconazol
Kleesäure, *siehe* Oxalsäure
Klucel GF®, *siehe* Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)
Koffein, *siehe* Coffein
Kohlensäurediamid, *siehe* Harnstoff
Kollidon® 25, *siehe* Povidon 25, löslich
Kolophonium, 883

L-Äpfelsäure, 899
L-Adrenalinbitartrat, *siehe* Epinephrinhydrogentartrat
L-Arginin, *siehe* Arginin
L-Carnitin, *siehe* Levocarnitin
L-Citrullin, *siehe* Citrullin
L-Glutamin, *siehe* Glutamin
L-Glutaminsäure, *siehe* Glutaminsäure
L-Glutathion, 911
L-Glutathionum, *siehe* L-Glutathion
L-Histidin, *siehe* Histidin
L-Isoleucin, 933
L-Isoleucinum, *siehe* L-Isoleucin
L-Leucin, 941
L-Lysin HCl, *siehe* Lysinhydrochlorid
L-Lysinhydrochlorid, *siehe* Lysinhydrochlorid
L-Methionin, *siehe* Methionin
L-Ornithinaspartat, *siehe* Ornithinaspartat
L-Ornithinhydrochlorid, *siehe* Ornithinhydrochlorid
L-Phenylalanin, 945
L-Prolin, 949
L-Serin, *siehe* Serin
L-Threonin, 953
L-Tryptophan, 957
L-Tyrosin, *siehe* Tyrosin
L-Valin, *siehe* Valin
Lävulose, *siehe* Fructose
Lactose-Monohydrat, 887
Lactosum monohydricum, *siehe* Lactose-Monohydrat
Laevulosum, *siehe* Fructose
Lanette® C, *siehe* Cetylstearylalkohole
Lanette® N, *siehe* Cetylstearylalkohole
Lanette® O, *siehe* Cetylstearylalkohole
Lecithinum e sojae plv., *siehe* Sojalecithin (Instantform)
Leucin, *siehe* L-Leucin
Leucinum, *siehe* L-Leucin
Levocarnitin, 903
Levocarnitivum, *siehe* Levocarnitin
Levomenthol, *siehe* Menthol
Levomentholum, *siehe* Menthol
Levothyroxin-Natrium, 907
Levothyroxinum natrii, *siehe* Levothyroxin-Natrium
Lidocain, 915

Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, 923
Lidocaini hydrochloridum monohydricum, *siehe* Lidocainhydrochlorid-Monohydrat
Lidocainum, *siehe* Lidocain
Lithii orotas monohydricim, *siehe* Lithiumorotat-Monohydrat
Lithiumorotat-Monohydrat, 937
Lysinhydrochlorid, 961
Lysini hydrochloridum, *siehe* Lysinhydrochlorid

Macrogol 1500, 965
Macrogol 4000, 969
Macrogolum 1500, *siehe* Macrogol 1500
Macrogolum 4000, *siehe* Macrogol 4000
Magnesii aspartas tetrahydricus, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Magnesii asparticum tetrahydricum, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Magnesii citras, *siehe* Magnesiumcitrat
Magnesii citricum, *siehe* Magnesiumcitrat
Magnesii ethylhydrogenofumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Magnesium
Magnesii hydrogenocitras hydricus, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig
Magnesii hydrogenocitricum hydricum, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig
Magnesii orotas dihydricus, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat
Magnesii oroticum dihydricum, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat
Magnesii stearas, *siehe* Magnesiumstearat
Magnesii stearinicum, *siehe* Magnesiumstearat
Magnesiumcitrat, 979
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, 983
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, 987
Magnesiumorotat-Dihydrat, 995
Magnesiumstearat, 999
Maisstärke, *siehe* Stärke
Manganorotat-Dihydrat, 1003
Mannazucker, *siehe* Mannitol
Mannit, *siehe* Mannitol
Mannitol, 1007
Mannitolum, *siehe* Mannitol
Maydis amylum, *siehe* Stärke
Mecobalamin, *siehe* Methylcobalamin
Melatonin, 1021
Melatoninum, *siehe* Melatonin
Menthol, 1029
Mentholum, *siehe* Menthol
Mepivacainhydrochlorid, 1039
Mepivacaini hydrochloridum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid
Mepivacainum hydrochloricum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid
Mesalazin, 1043
Mesalazinum, *siehe* Mesalazin
Metamizol-Natrium-Monohydrat, 1047
Metamizolum natricum monohydricum, *siehe* Metamizol-Natrium-Monohydrat
Methacholinchlorid, *siehe* Methacholiniumchlorid
Methacholinii chloridum, *siehe* Methacholiniumchlorid
Methacholinium chloratum, *siehe* Methacholiniumchlorid
Methacholiniumchlorid, 1051
Methionin, 1055
Methioninum, *siehe* Methionin
Methocel E4M®, *siehe* Methylcellulosen
Methoxsalen, 1059
Methoxsalenum, *siehe* Methoxsalen
Methyl-4-hydroxybenzoat, 1065
Methylcellulose, *siehe* Methylcellulosen
Methylcellulose A4C Prem, *siehe* Methylcellulosen
Methylcellulose Typ 400, *siehe* Methylcellulosen
Methylcellulosen, 1071
Methylcellulosum, *siehe* Methylcellulosen
Methylcobalamin, 1079
Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen
Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen
Methylis parahydroxybenzoas, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat
Methylis parahydroxybenzoas natricus, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat
Methylium parahydroxybenzoicum, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat
Methylprednisolon, 1083
Methylprednisolonum, *siehe* Methylprednisolon
Metoclopramidhydrochlorid, 1087
Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat, *siehe* Metoclopramidhydrochlorid
Metoclopramidi hydrochloridum, *siehe* Metoclopramidhydrochlorid
Metoclopramidum hydrochloricum monohydricum, *siehe* Metoclopramidhydrochlorid
Metoprololi tartras, *siehe* Metoprololtartrat
Metoprololtartrat, 1091
Metronidazol, 1095
Metronidazolum, *siehe* Metronidazol
Miconazoli nitras, *siehe* Miconazolnitrat

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Miconazolnitrat, 1111
Miconazolum nitricum, *siehe* Miconazolnitrat
Mikrokristallines Paraffin, *siehe* Wachse / Fette
Milchzucker, *siehe* Lactose-Monohydrat
Minoxidil, 1121
Minoxidilum, *siehe* Minoxidil
Mometasonfuroat, mikronisiert, 1133
Mometasoni furoas micronisatum, *siehe* Mometasonfuroat, mikronisiert
Mometasonum furanicum micronisatum, *siehe* Mometasonfuroat, mikronisiert
Monoethylfumarat-Calcium, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium
Monoethylfumarat-Magnesium, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Magnesium
Monostearate, 1143
Mupirocin-Calcium, 1151
Mupirocinum calcii, *siehe* Mupirocin-Calcium
myo-Inositol, *siehe* Inositol
myo-Inositolum, *siehe* Inositol

N-Acetyl-L-Cystein, *siehe* Acetylcystein
NAC, *siehe* Acetylcystein
Naloxonhydrochlorid Dihydrat, 1155
Naloxoni hydrochloridum dihydricum, *siehe* Naloxonhydrochlorid Dihydrat
Naphazolinhydrochlorid, 1159
Naphazolini hydrochloridum, *siehe* Naphazolinhydrochlorid
Naphazolini nitras, *siehe* Naphazolinnitrat
Naphazolinnitrat, 1165
Naphazolinum hydrochloricum, *siehe* Naphazolinhydrochlorid
Naphazolinum nitricum, *siehe* Naphazolinnitrat
Naproxen, 1169
Naproxenum, *siehe* Naproxen
Natrii acetas trihydricum, *siehe* Natriumacetat-Trihydrat
Natrii aceticum, *siehe* Natriumacetat-Trihydrat
Natrii aethylendiaminum tetraaceticum, *siehe* Natriumedetat
Natrii ascorbas, *siehe* Natriumascorbat
Natrii ascorbinicum, *siehe* Natriumascorbat
Natrii benzoas, *siehe* Natriumbenzoat
Natrii benzoicum, *siehe* Natriumbenzoat
Natrii calcii edetas, *siehe* Natriumcalciumedetat
Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)
Natrii citras, *siehe* Natriumcitrat
Natrii citricum, *siehe* Natriumcitrat
Natrii cromoglicas, *siehe* Natriumcromoglicat
Natrii cromoglicinicum, *siehe* Natriumcromoglicat
Natrii cyclamas, *siehe* Natriumcyclamat
Natrii cyclamicum, *siehe* Natriumcyclamat
Natrii diclofenaci, *siehe* Diclofenac-Natrium
Natrii heparini, *siehe* Heparin-Natrium
Natrii Hyaluronas, *siehe* Hyaluronsäure-Natrium-Salz
Natrii lactoflavini phosphoricum, *siehe* Riboflavinphosphat-Natrium
Natrii laurylsulfuricum, *siehe* Wachse / Fette
Natrii salicylas plv., *siehe* Natriumsalicylat, gepulvert
Natrii salicylicum plv., *siehe* Natriumsalicylat, gepulvert
Natrii tetraboricum, *siehe* Natriumtetraborat
Natrium methylparahydroxybenzoicum, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat
Natrium-EDTA, *siehe* Natriumedetat
Natriumacetat, *siehe* Natriumacetat-Trihydrat
Natriumacetat-Trihydrat, 1173
Natriumascorbat, 1177
Natriumbenzoat, 1183
Natriumcalciumedetat, 1189
Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)
Natriumcitrat, 1193
Natriumcitrat-Dihydrat, *siehe* Natriumcitrat
Natriumcromoglicat, 1203
Natriumcyclamat, 1207
Natriumdodecylsulfat, *siehe* Wachse / Fette
Natriumedetat, 1211
Natriumhyaluronat, *siehe* Hyaluronsäure-Natrium-Salz
Natriumlaurylsulfat, *siehe* Wachse / Fette
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 1219
Natriumsalicylat, gepulvert, 1223
Natriumsulfamidochlorid, *siehe* Tosylchloramid-Natrium
Natriumtetraborat, 1227
Natriumtetraborat-Decahydrat, *siehe* Natriumtetraborat
Natrosol® 250 G Pharm, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Natrosol® 250 M, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Neomycini sulfas, *siehe* Neomycinsulfat
Neomycinsulfat, 1231
Neomycinum sulfuricum, *siehe* Neomycinsulfat
Neostigminbromid, 1239
Neostigmini bromidum, *siehe*

Neostigminbromid
Niacin, *siehe* Nicotinsäure
Nichtionische emulgierende Alkohole, 1243
Nicotinamid, 1247
Nicotinamidum, *siehe* Nicotinamid
Nicotinoylamidum, *siehe* Nicotinamid
Nicotinsäure, 1253
Nikotinamid, *siehe* Nicotinamid
Nikotinsäure, *siehe* Nicotinsäure
Nipagin® M, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat
Norethisteronacetat, 1257
Norethisteroni acetas, *siehe* Norethisteronacetat
Norethisteronum aceticum, *siehe* Norethisteronacetat
Novaminsulfon, *siehe* Metamizol-Natrium-Monohydrat
Novocain®-Hydrochlorid, *siehe* Procainhydrochlorid
Nystatin, 1261
Nystatinum, *siehe* Nystatin

Octenidindihydrochlorid, 1267
Octenidini dihydrochloridum, *siehe* Octenidindihydrochlorid
Oestradiolum benzoicum, *siehe* Estradiolbenzoat
Oestradiolum hemihydricum, *siehe* Estradiol-Hemihydrat
Oestradiolum valerianicum, *siehe* Estradiolvalerat
Oestriolum, *siehe* Estriol
Ofloxacin, 1273
Ofloxacinum, *siehe* Ofloxacin
Oleum cacao, *siehe* Wachse / Fette
Omeprazol, 1277
Omeprazolum, *siehe* Omeprazol
Ornithinaspartat, 1281
Ornithinhydrochlorid, 1285
Ornithini aspartas, *siehe* Ornithinaspartat
Ornithini hydrochloridum, *siehe* Ornithinhydrochlorid
Ornithinum asparticum, *siehe* Ornithinaspartat
Ornithinum hydrochloricum, *siehe* Ornithinhydrochlorid
Orthoborsäure, *siehe* Borsäure
Oryzae amylum, *siehe* Stärke
Ostradiolbenzoat, *siehe* Estradiolbenzoat
Oxalsäure, 1289
Oxetacain, 1293
Oxetacainum, *siehe* Oxetacain
Oxethazain, *siehe* Oxetacain
Oxybuprocainhydrochlorid, 1297
Oxybuprocaini hydrochloridum, *siehe* Oxybuprocainhydrochlorid
Oxybuprocainum hydrochloricum, *siehe* Oxybuprocainhydrochlorid
Oxybutyninhydrochlorid, 1301
Oxybutynini hydrochloridum, *siehe* Oxybutyninhydrochlorid
Oxybutyninum hydrochloricum, *siehe* Oxybutyninhydrochlorid
Oxytetracyclinhydrochlorid, 1305
Oxytetracyclini hydrochloridum, *siehe* Oxytetracyclinhydrochlorid
Oxytetracyclinum hydrochloricum, *siehe* Oxytetracyclinhydrochlorid

Palmitoylascorbinsäure, 1313
Pancreatinum, *siehe* Pankreas-Pulver
Pancreatis pulvis, *siehe* Pankreas-Pulver
Pankreas-Pulver, 1319
Pankreatin, *siehe* Pankreas-Pulver
Pantocain®, *siehe* Tetracainhydrochlorid
Papaverinhydrochlorid, 1323
Papaverini hydrochloridum, *siehe* Papaverinhydrochlorid
Papaverinum hydrochloricum, *siehe* Papaverinhydrochlorid
Paracetamol, 1327
Paracetamolum, *siehe* Paracetamol
Paraffin, mikrokristallin, *siehe* Wachse / Fette
Paraffinum durum in rotulis, *siehe* Wachse / Fette
Paraffinum microcristallinum, *siehe* Wachse / Fette
Paraffinum solidum in rotulis, *siehe* Wachse / Fette
Pastilliertes Hartfett, *siehe* Wachse / Fette
Patentblau V, 1331
Patentblau V, E131, *siehe* Patentblau V
PH 102, *siehe* Cellulose, mikrokristallin
Phenazon, 1335
Phenazonum, *siehe* Phenazon
Pheniraminhydrogenmaleat, *siehe* Pheniraminmaleat
Pheniramini maleas, *siehe* Pheniraminmaleat
Pheniraminmaleat, 1339
Pheniraminum maleinicum, *siehe* Pheniraminmaleat
Phenylalanin, *siehe* L-Phenylalanin
Phenylalaninum, *siehe* L-Phenylalanin
Phenylbutazon, 1343
Phenylbutazonum, *siehe* Phenylbutazon
Phenyldimethylpyrazolonum, *siehe* Phenazon
Phenylephrinhydrochlorid, 1347
Phenylephrini hydrochloridum, *siehe* Phenylephrinhydrochlorid
Phenylephrinum hydrochloricum, *siehe* Phenylephrinhydrochlorid
Phenytoin, 1351
Phenytoinum, *siehe* Phenytoin

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Pilocarpinhydrochlorid, 1355
Pilocarpini hydrochloridum, *siehe* Pilocarpinhydrochlorid
Pilocarpinum hydrochloricum, *siehe* Pilocarpinhydrochlorid
Poloxamer 407, 1361
Poloxamera, *siehe* Poloxamer 407
Polyaethylenglycolum 1500, *siehe* Macrogol 1500
Polyaethylenglycolum 4000, *siehe* Macrogol 4000
Polymixinum-B-sulfuricum, *siehe* Polymyxin-B-sulfat
Polymyxin E sulfat, *siehe* Colistinsulfat
Polymyxin-B-sulfat, 1365
Polymyxini B sulfas, *siehe* Polymyxin-B-sulfat
Polyvidon-Iod, *siehe* Povidon-Iod
Polyvinylpyrrolidoni jodum, *siehe* Povidon-Iod
Povidon 25, löslich, 1371
Povidon K 25, *siehe* Povidon 25, löslich
Povidon-Iod, 1377
Povidonum 25, solubile, *siehe* Povidon 25, löslich
Povidonum iodinatum, *siehe* Povidon-Iod
Prasteron, 1383
Prasteronum, *siehe* Prasteron
Prednicarbat, mikronisiert, 1389
Prednicarbatum micronisatum, *siehe* Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolinum aceticum, *siehe* Prednisolonacetat
Prednisolon Hydrogensuccinat, 1399
Prednisolon, mikronisiert, 1403
Prednisolonacetat, 1415
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, 1425
Prednisoloni acetas, *siehe* Prednisolonacetat
Prednisoloni hydrogenosuccinas, *siehe* Prednisolon Hydrogensuccinat
Prednisoloni natrii phosphas, *siehe* Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
Prednisolonum micronisatum, *siehe* Prednisolon, mikronisiert
Prednisolonum natrii phosphoricum, *siehe* Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
Prednison, 1431
Prednisonum, *siehe* Prednison
Pregnenolon, 1437
Pregnenolonum, *siehe* Pregnenolon
Prilocainhydrochlorid, 1441
Prilocaini hydrochloridum, *siehe* Prilocainhydrochlorid
Prilocainum hydrochloricum, *siehe* Prilocainhydrochlorid
Procainhydrochlorid, 1445
Procaini hydrochloridum, *siehe* Procainhydrochlorid
Procainum hydrochloricum, *siehe* Procainhydrochlorid
Progesteron, mikronisiert, 1451
Progesteronum micronisatum, *siehe* Progesteron, mikronisiert
Prolin, *siehe* L-Prolin
Prolinum, *siehe* L-Prolin
Promethazinhydrochlorid, 1463
Promethazini hydrochloridum, *siehe* Promethazinhydrochlorid
Promethazinum hydrochloricum, *siehe* Promethazinhydrochlorid
Propranololhydrochlorid, 1467
Propranololi hydrochloridum, *siehe* Propranololhydrochlorid
Propranololum hydrochloricum, *siehe* Propranololhydrochlorid
Propyl-4-hydroxybenzoat, 1473
Propylis parahydroxybenzoas, *siehe* Propyl-4-hydroxybenzoat
Propylium parahydroxybenzoicum, *siehe* Propyl-4-hydroxybenzoat
Propyphenazon, 1479
Propyphenazon, gepulvert, *siehe* Propyphenazon
Propyphenazonum, *siehe* Propyphenazon
Propyphenazonum plv., *siehe* Propyphenazon
Pyridoxal-5-phosphat, 1483
Pyridoxali phosphas, *siehe* Pyridoxal-5-phosphat
Pyridoxalphosphat, *siehe* Pyridoxal-5-phosphat
Pyridoxin HCl, *siehe* Pyridoxinhydrochlorid
Pyridoxinhydrochlorid, 1487
Pyridoxini hydrochloridum, *siehe* Pyridoxinhydrochlorid
Pyriodoxini hydrochloridum, *siehe* Pyridoxinhydrochlorid

Rübenzucker, *siehe* Saccharose
Reisstärke, *siehe* Stärke
Resorcin, 1493
Resorcinolum, *siehe* Resorcin
Resorcinum, *siehe* Resorcin
Ribavirin, 1499
Ribavirinum, *siehe* Ribavirin
Riboflavin, 1503
Riboflavini natrii phosphas, *siehe* Riboflavinphosphat-Natrium
Riboflavinphosphat-Natrium, 1507
Riboflavinum, *siehe* Riboflavin
Rivanol®, *siehe* Ethacridinlactat-Monohydrat

Rofetan® NS, *siehe* Nichtionische emulgierende Alkohole
Rohrzucker, *siehe* Saccharose

Saccharin-Natrium, 1511
Saccharinum natricum, *siehe* Saccharin-Natrium
Saccharinum solubile, *siehe* Saccharin-Natrium
Saccharose, 1517
Saccharum, *siehe* Saccharose
Saccharum amylaceum, *siehe* Glucose-Monohydrat
Saccharum lactis, *siehe* Lactose-Monohydrat
Salicylsäure, 1527
Salicylsäure Natriumsalz, *siehe* Natriumsalicylat, gepulvert
Scopolaminhydrobromid, 1539
Scopolamini hydrobromidum, *siehe* Scopolaminhydrobromid
Selenhefe, 1543
Serin, 1547
Serinum, *siehe* Serin
Sildenafilcitrat, 1551
Sildenafili citras, *siehe* Sildenafilcitrat
Softisan® 601, *siehe* Monostearate
Sojalecithin (Instantform), 1557
Solani amylum, *siehe* Stärke
Sorbinsäure, 1561
Sorbit, *siehe* Sorbitol
Sorbitani stearas, *siehe* Monostearate
Sorbitanmonostearat, *siehe* Monostearate
Sorbitanum monostearinicum, *siehe* Monostearate
Sorbitol, 1567
Sorbitolum, *siehe* Sorbitol
Sorbitum, *siehe* Sorbitol
Span® 60, *siehe* Monostearate
Spironolacton, 1573
Spironolactonum, *siehe* Spironolacton
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi, 1579
Stärke, 1583
Stearinsäure, *siehe* Stearinsäure 50
Stearinsäure 50, 1591
Sulfacetamid, 1595
Sulfacetamidum, *siehe* Sulfacetamid
Sulfadiazin, 1599
Sulfadiazinum, *siehe* Sulfadiazin
Sulfanilacetamid, *siehe* Sulfacetamid
Sulfapyrimidin, *siehe* Sulfadiazin
Sulfogaiacol-Hydrat, 1603
Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe* Sulfogaiacol-Hydrat
SyrSpend® SF Alka, *siehe* Stärke
SyrSpend® SF pH4, *siehe* Stärke

Tannin, 1607
Tanninum, *siehe* Tannin
Tartarus natronatus, *siehe* Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat
Taurin, 1613
Taurinum, *siehe* Taurin
Tegin®, *siehe* Monostearate
Testosteron, 1617
Testosteroni propionas, *siehe* Testosteronpropionat
Testosteronpropionat, 1623
Testosteronum, *siehe* Testosteron
Testosteronum propionicum, *siehe* Testosteronpropionat
Tetracain, *siehe* Tetracain Base
Tetracain Base, 1631
Tetracainhydrochlorid, 1637
Tetracaini hydrochloridum, *siehe* Tetracainhydrochlorid
Tetracainum, *siehe* Tetracain Base
Tetracainum hydrochloricum, *siehe* Tetracainhydrochlorid
Tetracyclinhydrochlorid, 1647
Tetracyclini hydrochloridum, *siehe* Tetracyclinhydrochlorid
Tetracyclinum hydrochloricum, *siehe* Tetracyclinhydrochlorid
Thalidomid, 1653
Thalidomidum, *siehe* Thalidomid
Theophyllin, 1657
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, 1661
Theophyllinum, *siehe* Theophyllin
Theophyllinum aethylendiaminum hydricum, *siehe* Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat
Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum, *siehe* Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat
Thiaminchloridhydrochlorid, 1665
Thiamini hydrochloridum, *siehe* Thiaminchloridhydrochlorid
Threonin, *siehe* L-Threonin
Threoninum, *siehe* L-Threonin
Thymol, 1669
Thymolum, *siehe* Thymol
Tobramycini sulfas, *siehe* Tobramycinsulfat
Tobramycinsulfat, 1675
Tobramycinum sulfuricum, *siehe* Tobramycinsulfat
Tosylchloramid-Natrium, 1679
Tosylchloramidum natricum, *siehe* Tosylchloramid-Natrium
Tranexamsäure, 1683
Traubenzucker, *siehe* Glucose-Monohydrat
Tretinoin, 1687
Tretinoinum, *siehe* Tretinoin
Triamcinolon, *siehe* Triamcinolon, mikronisiert
Triamcinolon, mikronisiert, 1697

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.0.8* und *ReportingTool 2.0.5*, Bericht 50-2.0-2019-05

Triamcinolonacetonid, 1701
Triamcinoloni acetonidum, *siehe* Triamcinolonacetonid
Triamcinolonum acetonatum, *siehe* Triamcinolonacetonid
Triamcinolonum micronisatum, *siehe* Triamcinolon, mikronisiert
Triclosan, 1715
Triclosanum, *siehe* Triclosan
Trimethylglycin Monohydrat, *siehe* Betain-Monohydrat
Trinatriumcitrat-Dihydrat, *siehe* Natriumcitrat
Tritici amylum, *siehe* Stärke
Trometamol, 1731
Trometamolum, *siehe* Trometamol
Tropicamid, 1739
Tropicamidum, *siehe* Tropicamid
Tryptophan, *siehe* L-Tryptophan
Tryptophanum, *siehe* L-Tryptophan
Tylose® H 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Tyrosin, 1743
Tyrosinum, *siehe* Tyrosin
Tyrothricin, 1747
Tyrothricinum, *siehe* Tyrothricin

Ubidecarenon, 1751
Ubidecarenonum, *siehe* Ubidecarenon
Urea pura, *siehe* Harnstoff
Ureum, *siehe* Harnstoff
Uridin, 1755
Uridinum, *siehe* Uridin

Valin, 1759
Valinum, *siehe* Valin
Vancomycinhydrochlorid, 1763
Vancomycini hydrochloridum, *siehe* Vancomycinhydrochlorid
Vanillin, 1767
Vanillinum, *siehe* Vanillin
Vioform®, *siehe* Clioquinol
Vitamin B12, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Vitamin B2, *siehe* Riboflavin
Vitamin B5, *siehe* Calciumpantothenat
Vitamin C, *siehe* Ascorbinsäure
Vitamin-A-Säure, *siehe* Tretinoin
Vitamin-E-acetat-Trockenkonzentrat, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat

Wachs, gebleicht, *siehe* Wachse / Fette
Wachs, gelb, *siehe* Wachse / Fette
Wachse / Fette, 1773
Wasserfreie Citronensäure, *siehe* Citronensäure
Wasserfreie Zitronensäure, *siehe* Citronensäure
Weinsäure, 1793
Weizenstärke, *siehe* Stärke
Witepsol® W25, *siehe* Wachse / Fette
Witepsol® W35, *siehe* Wachse / Fette
Wollwachsalkohole, 1799
Wollwachsalkohole (pestizidarm), *siehe* Wollwachsalkohole

Xanthotoxin, *siehe* Methoxsalen
Xylit, *siehe* Xylitol
Xylitol, 1803
Xylitolum, *siehe* Xylitol
Xylometazolinhydrochlorid, 1807
Xylometazolini hydrochloridum, *siehe* Xylometazolinhydrochlorid
Xylometazolinum hydrochloricum, *siehe* Xylometazolinhydrochlorid
Xylose, 1813
Xylosum, *siehe* Xylose

Zinci acetas dihydricus, *siehe* Zinkacetat-Dihydrat
Zinci gluconas, *siehe* Zinkgluconat
Zincum aceticum purum, *siehe* Zinkacetat-Dihydrat
Zincum gluconicum, *siehe* Zinkgluconat
Zinkacetat-Dihydrat, 1817
Zinkgluconat, 1821
Zucker, *siehe* Saccharose