

Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Fest

HiperScan GmbH

11. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	11
Kontext dieses Dokuments	11
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	12
Validierungskonzept	13
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	13
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	16
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	17
Fazit	17
Begriffserklärung	19
Zusammenfassung	23
Validierproben	23
Ergebnis der Validierung	24
Validierungsberichte	25
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	25
Acetylcystein	31
Acetylsalicylsäure	37
Aciclovir	43
Aescin, wasserlöslich	47
Albendazol	53
Alfatradiol	57
Allantoin	65
Allopurinol	71
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	75
Ambroxolhydrochlorid	81
Amifampridin	87
Amitriptylinhydrochlorid	93
Amphotericin B	99
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	105
Arginin	111
Argininhydrochlorid	117
Ascorbinsäure	123
Atropinsulfat	129
Bacitracin	135
Beclometasondipropionat	141
Benzocain	147
Benzoessäure	155
Benzydaminhydrochlorid	161
Betain-Monohydrat	167
Betamethason, mikronisiert	171
Betamethasondipropionat, mikronisiert	177
Betamethasonvalerat	187
Bifonazol	205
Biotin	211
Bismutgallat, basisches	217
Borsäure	225
Budesonid, mikronisiert	231
Butylhydroxytoluol	239
Butylscopolaminiumbromid	245
Calciumascorbat	249
Calciumcitrat-Tetrahydrat	255
Calciumgluconat	261
Calciumglycerophosphat	267
Calciumlactat-Pentahydrat	273

Calciumorotat-Dihydrat	279
Calcumpantothenat	283
Campher, racemischer	289
Cannabidiol	295
Capsaicin, natürlich	301
Captopril	307
Carbomer 35000 / 50000	313
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	321
Cellulose, mikrokristallin	327
Cetylstearylalkohole	333
Chinidinsulfat	345
Chinindihydrochlorid	349
Chininhydrochlorid	353
Chininsulfat	359
Chinolingelb	365
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	371
Chloralhydrat	377
Chloramphenicol	383
Chlorhexidindiacetat	395
Chlorocresol	403
Chlortetracyclinhydrochlorid	409
Cholesterol	415
Cholinchlorid	421
Cholinhydrogentartrat	425
Ciclopirox-Olamin	429
Ciclosporin	435
Ciprofloxacinhydrochlorid	441
Citronensäure	447
Citronensäure-Monohydrat	463
Citrullin	469
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	475
Clindamycinhydrochlorid	481
Clioquinol	489
Clobetasolpropionat	499
Clonidinhydrochlorid	513
Clotrimazol	519
Coffein	537
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	543
Colistinsulfat	549
Cyanocobalamin / Ethinylestradiol	555
Cyproteronacetat	561
Cystin	567
Dapson	573
Dequaliniumchlorid	577
Dexamethason	585
Dexamethasonacetat	595
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	603
D-Galactose	607
Diclofenac-Natrium	613
Diltiazemhydrochlorid	621
Dimethylfumarat	633
Diphenhydraminhydrochlorid	639
Diphenylcyclopropenon	645
Dithranol	651
Doxycyclinhyclat	657
Doxylaminhydrogensuccinat	663
Eosin gelblich	669

Ephedrinhydrochlorid	675
Epinephrinhydrogentartrat	681
Ergotamintartrat	687
Erythromycin	691
Estradiolbenzoat	709
Estradiol-Hemihydrat	717
Estradiolvalerat	725
Estriol	733
Ethacridinlactat-Monohydrat	741
Ethosuximid	747
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	753
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	757
Fampridin	761
Finasterid (Form III)	767
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	773
Folsäure-Hydrat	779
Fructose	785
Furosemid	795
Fusidinsäure	801
Gelatine, weiß	807
Gentamicinsulfat	813
Glucose	825
Glucose-Monohydrat	833
Glutamin	845
Glutaminsäure	849
Glycin	855
Glycopyrroniumbromid	861
Gramicidin	865
Griseofulvin	871
Guaifenesin	877
Harnstoff	883
Heparin-Natrium	897
Histamindihydrochlorid	903
Histidin	909
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	913
Hydrochinon	919
Hydrochlorothiazid	925
Hydrocortison	931
Hydrocortisonacetat	945
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)	959
Ibuprofen	973
Indometacin	977
Inositol	983
Iodoform	987
Ipratropiumbromid	993
Isoleucin	997
Isosorbiddinitrat 40%	1003
Isoxsuprinhydrochlorid	1011
Kaliumcitrat	1017
Kaliumhydrogentartrat	1025
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	1031
Kaliumsorbit	1037
Kaliumtartrat-Hemihydrat	1047
Ketaminhydrochlorid	1053
Ketoconazol	1059
Kolophonium	1065
Lactose-Monohydrat	1069

L-Äpfelsäure	.1083
Levocarnitin	.1087
Levothyroxin-Natrium	.1093
L-Glutathion	.1097
Lidocain	.1101
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	.1111
Lithiumorotat-Monohydrat	.1123
L-Leucin	.1127
L-Phenylalanin	.1131
L-Prolin	.1135
L-Threonin	.1141
L-Tryptophan	.1145
Lysinhydrochlorid	.1149
Macrogol 1500	.1155
Macrogol 4000	.1161
Magnesiumcitrat	.1173
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	.1179
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	.1183
Magnesiumorotat-Dihydrat	.1191
Magnesiumstearat	.1197
Manganorotat-Dihydrat	.1203
Mannitol	.1207
Melatonin	.1221
Menthol	.1231
Mepivacainhydrochlorid	.1241
Mesalazin	.1247
Metamizol-Natrium-Monohydrat	.1251
Methacholiniumchlorid	.1255
Methionin	.1261
Methoxsalen	.1265
Methyl-4-hydroxybenzoat	.1271
Methylcellulosen	.1279
Methylcobalamin	.1287
Methylprednisolon	.1293
Metoclopramidhydrochlorid	.1299
Metoprololtartrat	.1305
Metronidazol	.1311
Miconazolnitrat	.1327
Minoxidil	.1339
Mometasonfuroat, mikronisiert	.1353
Monostearate	.1365
Mupirocin-Calcium	.1373
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	.1377
Naphazolinhydrochlorid	.1383
Naphazolinnitrat	.1389
Naproxen	.1395
Natriumacetat-Trihydrat	.1399
Natriumascorbat	.1405
Natriumbenzoat	.1411
Natriumcalciumedetat	.1419
Natriumcitrat	.1423
Natriumcromoglicat	.1435
Natriumcyclamat	.1441
Natriumedetat	.1447
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	.1455
Natriumsalicylat, gepulvert	.1461
Natriumtetraborat	.1465

Neomycinsulfat	1471
Neostigminbromid	1479
Nichtionische emulgierende Alkohole	1485
Nicotinamid	1491
Nicotinsäure	1497
Norethisteronacetat	1503
Nystatin	1509
Octenidindihydrochlorid	1517
Ofloxacin	1525
Omeprazol	1531
Ornithinaspartat	1537
Ornithinhydrochlorid	1541
Oxalsäure	1547
Oxetacain	1553
Oxybuprocainhydrochlorid	1557
Oxybutyninhydrochlorid	1563
Oxytetracyclinhydrochlorid	1569
Palmitoylascorbinsäure	1579
Pankreas-Pulver	1585
Papaverinhydrochlorid	1589
Paracetamol	1595
Patentblau V	1601
Phenazon	1607
Pheniraminmaleat	1611
Phenylbutazon	1617
Phenylephrinhydrochlorid	1621
Phenytoin	1627
Pilocarpinhydrochlorid	1631
Poloxamer 407	1637
Polymyxin-B-sulfat	1643
Povidon 25, löslich	1649
Povidon-Iod	1655
Prasteron	1661
Prednicarbat, mikronisiert	1667
Prednisolon Hydrogensuccinat	1677
Prednisolon, mikronisiert	1683
Prednisolonacetat	1695
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	1707
Prednison	1713
Pregnenolon	1719
Prilocainhydrochlorid	1725
Procainhydrochlorid	1731
Progesteron, mikronisiert	1737
Promethazinhydrochlorid	1751
Propranololhydrochlorid	1757
Propyl-4-hydroxybenzoat	1765
Propyphenazon	1771
Pyridoxal-5-phosphat	1777
Pyridoxinhydrochlorid	1783
Resorcin	1789
Ribavirin	1795
Riboflavin	1799
Riboflavinphosphat-Natrium	1805
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	1809
Saccharin-Natrium	1813
Saccharose	1819
Salicylsäure	1831

Scopolaminhydrobromid	.1845
Selenhefe	.1851
Serin	.1857
Sildenafilcitrat	.1861
Sojalecithin (Instantform)	.1867
Sorbinsäure	.1873
Sorbitol	.1879
Spironolacton	.1887
Stärke	.1895
Stearinsäure 50	.1903
Sulfacetamid	.1909
Sulfadiazin	.1915
Sulfogaiacol-Hydrat	.1919
Tannin	.1923
Taurin	.1931
Testosteron	.1935
Testosteronpropionat	.1943
Tetracain Base	.1953
Tetracainhydrochlorid	.1959
Tetracyclinhydrochlorid	.1969
Thalidomid	.1977
Theophyllin	.1981
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	.1987
Thiaminchloridhydrochlorid	.1993
Thymol	.1999
Tobramycinsulfat	.2005
Tosylchloramid-Natrium	.2011
Tranexamsäure	.2017
Tretinoin	.2023
Triamcinolon, mikronisiert	.2033
Triamcinolonacetonid	.2039
Triclosan	.2057
Trometamol	.2075
Tropicamid	.2083
Tyrosin	.2089
Tyrothricin	.2093
Ubidecarenon	.2099
Uridin	.2105
Valin	.2111
Vancomycinhydrochlorid	.2117
Vanillin	.2123
Wachse / Fette	.2129
Weinsäure	.2149
Wollwachsalkohole	.2157
Xylitol	.2163
Xylometazolinhydrochlorid	.2169
Xylose	.2175
Zinkacetat-Dihydrat	.2181
Zinkgluconat	.2187
Anhang	2193
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	.2193
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	.2197
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	.2215
Anforderungen an die Validierung	.2343
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	.2344
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe	.2345

Literatur	2347
Index	2349

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

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

- Für jede einzelne Substanz ist die eindeutige Identifizierbarkeit durch *Apo-Ident* und die Abgrenzung gegen alle anderen Substanzen der Datenbank belegt, sofern keine Substanzgruppe angegeben ist. Im Falle von Substanzgruppen ist das Ergebnis mehrdeutig: Die Abgrenzung gegen alle nicht zur Gruppe gehörenden Substanzen ist belegt. Die Substanz wird als Mitglied dieser Gruppe identifiziert. Innerhalb der Substanzgruppe kann jedoch nicht sicher zugeordnet werden, um welche Substanz es sich handelt.
- Die Kriterien für eindeutige Identifizierbarkeit sind eine **Spezifität** von 100 % (**Richtig-Negativ-Rate**) und ein Mindestabstand in der Distanzmatrix. Siehe 2. d) unter **Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen**.

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die *Mahalanobis-Abstände* von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf 9 festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.
- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.

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

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

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

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

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

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

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

1. Die angegebene Substanz konnte anhand des Spektrums dieser Probe nicht erkannt werden.
2. Die Identität dieser Probe wird nicht bestätigt.
3. Die Prüfung auf Identität ist nach den Vorgaben des Arzneibuches zu wiederholen.

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

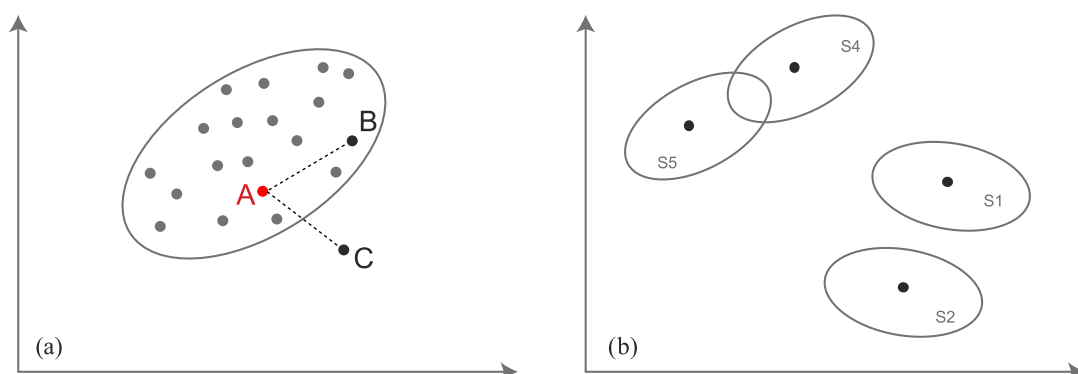


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* wurden insgesamt 320 943 Spektren von 33 512 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	350	1799	99 958
Spezifische Klasse 26188	10	20	960
BtM - Arzneistoffe Fest	15	75	6951
Drogen	15	18	800

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 108 669 Spektren von 1912 Chargen von 390 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	1734	85 173
Drogen	263	490	22 603
BtM - Arzneistoffe Fest	17	58	4089
Spezifische Klasse 26188	10	14	649

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 112 514 Spektren von 2296 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	403	24 354	84 808
Drogen	284	5815	13 883
BtM - Arzneistoffe Fest	15	477	1064
Spezifische Klasse 26188	2	5	5

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 99 760 Spektren von 30 651 Chargen von 704 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	99 425	213	34 348 435
Typ B	0	70 876	2453	35 593 028
Typ C	0	79 863	2537	31 540 981

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 %)	99,846 09 % (> 99,842 07 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 97 %)	95,958 96 % (> 95,951 11 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,999 65 %)	94,827 92 % (> 94,749 22 %)

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

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

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20371-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	4	1	43

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	5-Aminolevulinsä...	16357904	23208	40	1707616
Caelo	5-Aminolevulinsä...	16357904	23747	40	20170324
Caelo	5-Aminolevulinsä...	190219	24733	40	20190312*
Fagron	5-Aminolevulinsä...	13K27-N02	21339	40	20131125
Fagron	5-Aminolevulinsä...	17A12-B07-332960	23403	40	20170131
Fagron	5-Aminolevulinsä...	17A12-B07-332960	23404	40	20170131

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	18C16-B05-347714	24099	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 58 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12093208	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13017402	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145003	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145011	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11355616	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145007	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13017403	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13K27-N02	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15254803	1
Caeolo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15254803	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12c23-n05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12H20-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14K13-B01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12K26-N05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11I30-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	7447	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13J29-N03	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15C06-B02-305245	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02-318406	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15J23-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02-317459	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02-316734	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16I12-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15J23-B06-314284	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16G27-B10	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17A12-B07-331744	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17F01-B06_337165	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17A12-B07-331745	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17F01-B06-337164	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16K17-B09-328197	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17F01-B05-338204	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	1701-b05-342090	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17I22-B02-343410	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17L18-B05-344673	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	18C16-B05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	18G13-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	13C19-N05	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	13H13-N07	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	16I12-B06-326185	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	17/22-B02-342555	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	18C16-B05-347714	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	14K04-B01-297971	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	12093205	2
	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	13C-19-N07	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid...	13K27-N02	2

- 99 702 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 082 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 429
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	56	2	99 702

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	96,5517 % (> 91,3793 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Threonin	61,17	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	91,05
21339	23208	17,47	87,58
23208	23208	0,00	91,72
23403	23208	14,26	79,31
23404	23208	12,04	80,39
23747	23208	3,93	90,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acetylcystein**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20040-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Acetylcystein	6	5	21

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Acetylcystein	
Acetylsalicylsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cystin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Acetylcystein	161398	22469	60	20160520*
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628	60	20121116
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228	60	20151116*
Euro OTC	Acetylcystein	1610011	22854	40	20161107*
Fagron	Acetylcystein	15C16-B06-308039	22886	40	20150402

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Acetylcystein	163340	23035	40
Euro OTC	Acetylcystein	1801037	23956	40
Euro OTC	Acetylcystein	1809026	24302	40
Euro OTC	Acetylcystein	1907008	24837	40
Fagron	Acetylcystein	18B01-B04-357511	24703	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 29 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylcystein	10230713	1
Caelo	Acetylcystein	12299004	1
Caelo	Acetylcystein	1011171701	1
Caelo	Acetylcystein	16139808	1
Caelo	Acetylcystein	16139802	2
Caelo	Acetylcystein	12299021	1
Caelo	Acetylcystein	15114007	1
Caelo	Acetylcystein	16334006	3
Caelo	Acetylcystein	15114013	2
Euro OTC	Acetylcystein	1809026-01	1
Euro OTC	Acetylcystein	1510016-01	2
Euro OTC	Acetylcystein	1505011-01	1
Fagron	Acetylcystein	13A22N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Farmalabor	Acetylcystein	P1701913-003	1
Gehe	Acetylcystein	16139813	1
Caelo	Acetylcystein	130702601	1
Caelo	Acetylcystein	12299027	1
Euro OTC	Acetylcystein	120802601	2
Euro OTC	Acetylcystein	12299010	1
phar	Acetylcystein	1610011-02	1
Phoenix goettin	Acetylcystein	1208026-01	1
Phönix	Acetylcystein	1208026	1
Sanacorp 07.03.2016 10,...	Acetylcystein	15114007	1

- 99 731 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 369
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	29	0	99 731

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Folsäure-Hydrat	44,00	—
Bismutgallat, basisches	52,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22854	22854	0,00	69,99
21315	22469	9,17	70,13
21628	22469	2,99	65,47
22228	22228	0,00	67,82
22469	22469	0,00	64,53
22886	22228	10,14	69,20

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Acetylsalicylsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20449-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Acetylsalicylsäure	7	4	62

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Acetylsalicylsäure	
Acetylcystein	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Salicylsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Acetylsalicylsäure	161316	23064	40	20160825*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597	45	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637	60	20140801
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042	22377	40	20160204*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1608037	22820	40	20160921*
Fagron	Acetylsalicylsäure	14E02-B04-297099	22949	40	20140515

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 364 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 150 Spektren von 99 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2152J13	1
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2077J14	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334902	4
Alliance Healthcare	Acetylsalicylsäure	18122605	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	16131607	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212219	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257126	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212223	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212203	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212233	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212236	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324118	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14250101	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081301	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334907	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081310	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334914	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023111	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17329204	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122602	5
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122605	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122612	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297511	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14189603	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081304	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023108	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324116	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15122701	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	10099907	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324109	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023110	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	18108306	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212230	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324119	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081308	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023102	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212234	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334917	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	19116604	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324105	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334910	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1703010-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334914	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	19116604	1
Calo	Acetylsalicylsäure	15334902	1
EuRho	Acetylsalicylsäure	1307024-01	2
EuRho	Acetylsalicylsäure	1407025-01	1
EuRo Gehe	Acetylsalicylsäure	147026-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	20030611-1	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1212005-01	3
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025-01	16
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042-02	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1501046-01	4
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	815A-01012	1
Fagron	Acetylsalicylsäure	14B10-B02-296841	1
Gehe	Acetylsalicylsäure	10365302	1
GEHE	Acetylsalicylsäure	17023110	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324101	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	301115	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1110417	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1061117/17023107	1
L12	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	10040403	1
Bombastus	Acetylsalicylsäure	1212005-01	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023107	7
Phoenix	Acetylsalicylsäure	13324107	1
Phoenix/Cealo	Acetylsalicylsäure	17356301	1
Phönix	Acetylsalicylsäure	13324114	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1107007-01	1
sanacorp	Acetylsalicylsäure	14250101	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	1307024-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	13324109	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	17329204	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	6

- 99 610 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 065 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 364
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	140	10	99 610

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 % (> 99,8881 %)	93,3333 % (> 91,3333 %)

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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	36,54	—
Miconazolnitrat	66,40	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,13	60,57
21597	22377	9,74	59,15
21637	22820	12,53	57,98
22377	22377	0,00	57,70
22820	22820	0,00	57,38
22949	22377	7,39	51,66
23064	23064	0,00	62,56

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Aciclovir
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21677-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Aciclovir	3	2	10

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99 734 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	25	1	99 734

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arginin	51,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21677	21677	0,00	71,13
21761	21677	5,29	72,24
21831	21677	12,04	73,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Aescin, wasserlöslich
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20377-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Aescin, wasserlöslich	5	3	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Aescin, wasserlö. . .	1310020-01	21238	40	AR-15-FG-005777-01
Euro OTC	Aescin, wasserlö. . .	1506038	21838	60	20150708*
Euro OTC	Aescin, wasserlö. . .	1605021	22684	40	20160609*
Fagron	Aescin, wasserlö. . .	12K22-N13	21237	40	20121127
Fagron	Aescin, wasserlö. . .	12I07-B40-306607	22610	40	1610369

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1612012	22988	40
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1807015-01	24187	40
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1911023	24939	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1108038	1
Fagron	Aescin, wasserlöslich	30691/M3	1
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1612012-01	3
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1310020-01	1

- 99 754 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 122 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	109	11	112 394
Typ C	0	2	4	99 754

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 %)	90,8333 % (> 88,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Aescin*, *wasserlöslich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	11,28	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	14,82	—
Glycyrrhizinsäure	25,66	—
Cyanocobalamin	26,35	—
Nystatin	33,22	—
Methylcobalamin	34,30	—
Ethinylestradiol	38,35	—
Minoxidil	46,81	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Aescin*, *wasserlöslich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21238	21238	0,00	13,67
22610	22610	0,00	18,59
21237	21238	2,76	17,09
21838	21838	0,00	11,91
22684	22684	0,00	11,28

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 Labor-

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Albendazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21596-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Albendazol	3	3	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 524 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 8 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Albendazol	14B05B41-312959	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-305249	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04x3	1
Fagron	Albendazol	14b05-b41-314321	1
Fagron	Albendazol	16B04-B06-337998	1

- 99 752 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 118 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 524
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	8	0	99 752

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clonidinhydrochlorid	29,11	—
Folsäure-Hydrat	54,31	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21730	21596	20,97	37,79
22968	21596	20,54	38,96
21596	21596	0,00	38,90

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfatradiol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20292-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Alfatradiol; 17-alpha-Estradiolum; Alfatriadiolum

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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Alfatradiol	8	3	133

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935	40	20161017
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	24662	40	20180804
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476	120	20130812
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477	60	20130812
Caelo	Alfatradiol	191599	24747	40	20190812*
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714	50	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI	60	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511	40	20160419*
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511SI	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	20940	40	1402683
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933	40	20151117
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934	40	20151117
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934SI	40	20151117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 019 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

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

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Alfatradiol	161804	23354	40
Caelo	Alfatradiol	191598	24738	40
Euro OTC	Alfatradiol	1902020	24621	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935SI [†]	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	24662SI [†]	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477SI [†]	60
Caelo	Alfatradiol	161804	23354SI	40
Caelo	Alfatradiol	191598	24738SI	40
Caelo	Alfatradiol	191599	24747SI [†]	40
Euro OTC	Alfatradiol	1902020	24621SI	40
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933SI [†]	40

- 112054 Spektren aus insgesamt 2287 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 171 *Apo-Ident*-Kunden aus 140 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 134 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag / Gehe	Alfatradiol	14C20-B02-294943	1
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Fagron	Alfatradiol	12H29-N05	4
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5104925A	6
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1504015-01A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	33-16-I-62P2985A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-42P2945A	3
Audor Pharma	Alfatradiol	AP21-16-II-14P4511A	6
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5100461A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	APXP103DAA	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
Audor Pharma	Alfatradiol	AP35_17_II_85P3624A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33_16_I_62P2985A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP3316I62P2985A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	APXPC0071A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1404001-01A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP514925A	1
Caelo	Alfatradiol	11061001	2
Caelo	Alfatradiol	11061005	1
Caelo	Alfatradiol	10319909	1
Caelo	Alfatradiol	12H29-N05	2
Caelo	Alfatradiol	10319904	1
Caelo	Alfatradiol	511211	1
Caelo	Alfatradiol	13130806	2
Caelo	Alfatradiol	5051406	1
Caelo	Alfatradiol	13201605	2
Caelo	Alfatradiol	14139102	2
Caelo	Alfatradiol	2061504	1
Caelo	Alfatradiol	14130104	1
Caelo	Alfatradiol	15356801	15
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Caelo	Alfatradiol	14139105	2
Caelo	Alfatradiol	14318509	1
Caelo	Alfatradiol	14318512	3
Caelo	Alfatradiol	16087507	1
Caelo	Alfatradiol	16087512	4
Caelo	Alfatradiol	14139103	6
Caelo	Alfatradiol	16087501	6
Caelo	Alfatradiol	18180409	1
Caelo	Alfatradiol	111161607	1
Caelo	Alfatradiol	15356804	6
Caelo	Alfatradiol	19159802	2
Caelo	Alfatradiol	19A24-B03-360709	1
Caelo	Alfatradiol	16180408	3
Caelo	Alfatradiol	14I22-B30-302019	1
Caelo	Alfatradiol	16G05-B01-335789	1
Caelo	Alfatradiol	16087510	2
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Caelo	Alfatradiol	160875105728	1
Caelo	Alfatradiol	5107516	1
Caelo	Alfatradiol	14139104	13
Caelo	Alfatradiol	16087502	7
Caelo	Alfatradiol	4318512	1
Caelo	Alfatradiol	11061004	1
Caelo	Alfatradiol	13130805	5
Caelo	Alfatradiol	16180409	6
Caelo	Alfatradiol	16087511	1
Caelo	Alfatradiol	12164207	6
Caelo	Alfatradiol	13130808	1
Caelo	Alfatradiol	14318502	1
Caelo	Alfatradiol	11161805	4
Caelo	Alfatradiol	14318511	1
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-310227	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16087512	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16180408	1
Caesar und Loretz GmbH	Alfatradiol	16087502	1
Caesar&Lorenz/Phoenix	Alfatradiol	16087502	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Alfatradiol	12164207	1
Caesar/Lorenz	Alfatradiol	11061001	1
carlo	Alfatradiol	10319903	1
Chiracon GmbH	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3624	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Alfatradiol	AP33-16-1-62P2985A	1
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-02	1
Euro OTC	Alfatradiol	160301901	1
Euro OTC	Alfatradiol	121696	1
Euro OTC	Alfatradiol	16180410	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290742	1
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	1
Fagron	Alfatradiol	XP101UT	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-No6	2
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N09	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32-290741	1
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290739	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294942	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99	1
Fagron	Alfatradiol	13130b32290742	1
Fagron	Alfatradiol	14722-B30-302018	1
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Fagron	Alfatradiol	14I22-B30	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310228	3
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-314546	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318783	1
Fagron	Alfatradiol	14/22-B30-302017	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01	1
Fagron	Alfatradiol	16g05-b01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-328254	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-326866	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-335789	4
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05	2
Fagron	Alfatradiol	9011904	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-354802	3
Fagron	Alfatradiol	11k25-N01	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-334055	2
Fagron	Alfatradiol	11D07-N19	1
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	2
Fagron	Alfatradiol	12D19-N03	6
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-345093	2
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Fagron	Alfatradiol	5102432	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294945	4
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-346962	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-352724	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-337352	1
Fagron	Alfatradiol	12L19-N08	7
Fagron	Alfatradiol	324614	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32	2
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310229	3
Fagron	Alfatradiol	12J27-B08-314546	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-801	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-341398	2
Fagron	Alfatradiol	11K25-N01	3
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310227	4
Fagron	Alfatradiol	16G05-Bo1-332379	1
Fagron	Alfatradiol	15J27B08318164	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318164	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-325108	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-348863	1
Fagron	Alfatradiol	5119507	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11	2
Fagron	Alfatradiol	13201605	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-321786	1
Fagron/Kehr	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Fagron / Alliance Healthc.	Alfatradiol	16G05-B01-328254	1
Gatt-Koller	Alfatradiol	1803210	2
Gatt-Koller	Alfatradiol	180077661	1
Gehe	Alfatradiol	16087501	1
GEHE	Alfatradiol	16087512	1
Hirsch	Alfatradiol	12L19-N08	2
Caelo	Alfatradiol	17G03-B11-341398	1
Kwizda	Alfatradiol	529068	1
Noweda	Alfatradiol	16G05-B01-324614	1
Caelo	Alfatradiol	14037904	3
Caelo	Alfatradiol	15380001	8
Caelo	Alfatradiol	1536801	1
Phönix	Alfatradiol	APXPC0071A	1
Phönix	Alfatradiol	15356801	1
Caelo	Alfatradiol	16087504	8
Caelo	Alfatradiol	12164201	4
Sanacorp	Alfatradiol	13201605	1
Sanacorp	Alfatradiol	15356804	1
Sanacorp, 39,57EUR, 27.1.17	Alfatradiol	700670-0011	1
Caelo	Alfatradiol	11161807	3
Shandong northwest manu...	Alfatradiol	AEC151211	1
Shandong Northwest Manu...	Alfatradiol	AEC160522	1
Fagron	Alfatradiol	12L19-No8	1
VDL 1.7.14;40.30 euro	Alfatradiol	13G19-N06	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	3
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	1
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	2
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	19
Fagron	Alfatradiol		1

- 99 412 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 986 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 019
Typ B	0	460	0	112 054
Typ C	0	344	4	99 412

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 % (> 99,8881 %)	98,8506 % (> 97,9885 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estrilol	20,07	65,15
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	36,52	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	44,94	—
L-Glutathion	49,66	—
Dihydrocodeinhydrogentartrat	52,45	—
⋮	⋮	⋮
Spironolacton	>50	156,58
Progesteron, mikronisiert	>50	156,66
Testosteronpropionat	>50	176,61
Chininhydrochlorid	>50	202,10
Chininsulfat	>50	203,87
Pregnenolon	>50	259,30

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20940	20940	0,00	21,77
22511	22511	0,00	23,14
22933	20940	3,30	23,45
22935	24747	11,92	31,54
22934	22511	2,52	22,72
21477	22511	7,96	22,88
21714	21714	0,00	20,07
21476	22511	5,70	22,61
24747	24747	0,00	28,92
24662	22511	7,96	22,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allantoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20079-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Allantoin	7	3	82

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Allantoin	162289	22756	40	20160815*
Caelo	Allantoin	172346	23629	40	20171019*
Caelo	Allantoin	172346	23635	40	20171019*
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625	60	20140718
Euro OTC	Allantoin	1609012	22750	40	20161006*
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	22810	40	20161006
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	24095	40	20170213
Fagron	Allantoin	13I03-B05	21216	40	20130927

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 329 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Allantoin	181586	24235	40
Caelo	Allantoin	191828	24894	40
Euro OTC	Allantoin	1811006	24344	40

- 112394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 310 Spektren von 130 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Allantoin	1609012-01	1
Caelo	Allantoin	15220006	14
Anzag;18.03.15;2,76EUR	Allantoin	14247602	1
Caelo	Allantoin	20071202	1
Caelo	Allantoin	81542358	2
Caelo	Allantoin	140512	1
Caelo	Allantoin	20140612-15	1
Caelo	Allantoin	11247511	2
Caelo	Allantoin	12251501	4
Caelo	Allantoin	12251502	2
Caelo	Allantoin	2713431	1
Caelo	Allantoin	1113E-01087	1
Caelo	Allantoin	12251510	9
Caelo	Allantoin	1251505	1
Caelo	Allantoin	10318305	1
Caelo	Allantoin	10064012	1
Caelo	Allantoin	12374404	2
Caelo	Allantoin	12374407	4
Caelo	Allantoin	5051402	1
Caelo	Allantoin	15220004	1
Caelo	Allantoin	1522008	1
Caelo	Allantoin	15220008	7
Caelo	Allantoin	4247602	1
Caelo	Allantoin	15275302	1
Caelo	Allantoin	15220012	10
Caelo	Allantoin	152200012	1
Caelo	Allantoin	16228903	10
Caelo	Allantoin	1522000	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	28101702	1
Caelo	Allantoin	16228906	11
Caelo	Allantoin	121127	1
Caelo	Allantoin	16228904	1
Caelo	Allantoin	16228915	19
Caelo	Allantoin	17355903	4
Caelo	Allantoin	18158602	1
Caelo	Allantoin	10064008	4
Caelo	Allantoin	2713448	1
Caelo	Allantoin	12374418	2
Caelo	Allantoin	15220005	2
Caelo	Allantoin	11247504	5
Caelo	Allantoin	12374403	8
Caelo	Allantoin	14247609	7
Caelo	Allantoin	12374401	1
Caelo	Allantoin	12251511	1
Caelo	Allantoin	10064015	1
Caelo	Allantoin	14247602	6
Caelo	Allantoin	15275305	2
Caelo	Allantoin	10318313	1
Caelo	Allantoin	12374414	8
Caelo	Allantoin	12374422	8
Caelo	Allantoin	12374415	10
Caelo	Allantoin	15275312	8
Caelo	Allantoin	12374408	1
Caelo	Allantoin	16228914	1
Caelo	Allantoin	1406011-05	1
Caelo	Allantoin	15220011	2
Caelo	Allantoin	2264594	1
Caelo	Allantoin	10318312	1
Caelo	Allantoin	15220010	3
Caelo	Allantoin	15275304	2
Caelo	Allantoin	11247510	2
Caelo	Allantoin	1225101	1
Caelo	Allantoin	12374409	15
Caelo	Allantoin	12374417	1
Caelo	Allantoin	12374423	2
Caelo	Allantoin	15220007	4
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251505	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251510	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374403	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374415	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	14247602	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374416	1
Caesar&Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
celo/Jenne	Allantoin	12374403	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Allantoin	12251505	1
EuRho	Allantoin	1406011-04	1
EuRho / Phoenix	Allantoin	1406011-03	1
Euro OTC	Allantoin	1401046-01	3
Euro OTC	Allantoin	140601103	1
Euro OTC	Allantoin	1609012-03	1
Euro OTC	Allantoin	1406011	2
Euro OTC	Allantoin	1406011-02	1
Euro OTC	Allantoin	15220008	2
Euro OTC	Allantoin	140104601	1
Euro OTC	Allantoin	160901202	1
Euro OTC	Allantoin	1406011-05	1
Fagron	Allantoin	12C30-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Allantoin	11J11-N11	3
Fagron	Allantoin	12B09-N09	1
Fagron	Allantoin	13I03-B05-289430	1
Fagron	Allantoin	5011E-01087	1
Fagron	Allantoin	13A21-N07	3
Fagron	Allantoin	13G16-N07	6
Fargron/AHD	Allantoin	13G16-N07	1
Gehe	Allantoin	12251510	1
Gehe	Allantoin	14247603	1
Ichthyol-Gesellschaft	Allantoin	16228915	1
Kehr	Allantoin	15220008	1
Krieger/Hedinger	Allantoin	15220006	1
Noweda	Allantoin	16228915	1
Phoenix 08.10.14	Allantoin	1401046-01	1
Caelo	Allantoin	12251505	7
Sanacorp	Allantoin	12251501	1
Sanacorp	Allantoin	12251510	1
Sanacorp	Allantoin	12374409	2
Sanacorp	Allantoin	12374422	1
VDL 17.10.14	Allantoin	12374415	1
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	7
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	7
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	1

- 99 450 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 041 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	108 329
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	306	4	99 450

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 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,7097 % (> 97,7419 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxalsäure	34,17	—
Levothyroxin-Natrium	36,11	—
Bismutgallat, basisches	65,35	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Allantoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,55	35,66
21625	22750	6,55	34,17
22750	22750	0,00	36,37
22756	22756	0,00	36,34
22810	22750	3,11	35,64
23629	23629	0,00	35,48
23635	23635	0,00	35,05
24095	22750	2,68	35,93

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allopurinol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **22243-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Allopurinol	2	2	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99 745 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 509
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	15	0	99 745

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Miconazolnitrat	74,08	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	77,90
22345	22243	1,05	77,15
22836	22243	2,85	77,18

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20433-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	7	3	12

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1305032-01	21680	60	AR-15-FG-001194-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1507001	21842	60	20130708*
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1603046	22543	40	20160429*
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1907033	24841	40	20190820*
Fagron	alpha-Tocopherol...	13H30-B02-287169	21609	60	AR-15-FG-006388-01
Fagron	alpha-Tocopherol...	14B03-B04-295113	21959	60	20140224

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99 742 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 112 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	116	4	112 394
Typ C	0	17	1	99 742

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	33,70	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	35,65	—
Hydrocortison	36,11	—
Nystatin	42,36	—
Bacitracin	46,99	—
Aescin, wasserlöslich	47,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20907	21680	3,88	35,91
21959	21680	5,15	35,81
24841	24841	0,00	39,09
21609	21609	0,00	38,17
21680	21680	0,00	36,04
21842	21842	0,00	38,19
22543	22543	0,00	38,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ambroxolhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20742-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ambroxolhydrochlorid	10	8	57

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Ambroxolhydrochl. ...	161996	22636	40	20160810*
Caelo	Ambroxolhydrochl. ...	171582	23344	40	20170607*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	11110008-01	20742	40	1401146
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1311032-01	21244	40	20131219
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*
Fagron	Ambroxolhydrochl. ...	13I24-N02	21230	40	20131017
Fagron	Ambroxolhydrochl. ...	19E01-B02-361735	24821	40	20190606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 209 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112194 Spektren aus insgesamt 2287 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 204 Spektren von 93 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Ambroxolhydrochlorid	15G15-B01-316109	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199602	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	27101707	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013208	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	26011902	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	2021904	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061803	3
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	170522AH/16309201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199603	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002902	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16309201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1801306	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061809	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158202	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013205	6
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158204	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002904	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013201	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013219	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061804	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17286001	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013211	4
Caeolo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	2
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	17286001	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	19061804	1
Caesar & Loretz GmbH/G	Ambroxolhydrochlorid	19061809	3
Cealo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	171158204	1
Chem & Pharma	Ambroxolhydrochlorid	AXL0361201310	1
E-plus	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	2
EuRho/Fiebig	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	AXL0592201803	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	171102101	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	13
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	3111805	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	181103901	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	7
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	160215-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-01	10
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	170192	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	27061702	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	170200402	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	12
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	7
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	16
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2(1904001-01)	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	14
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	8
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	171102-01	1
Euro/Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604032-01	1
EuroTOC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	12K12-N02	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	16G12-B06-326184	1
Gatt-Koller	Ambroxolhydrochlorid	180600901	1
Gatt-Koller	Ambroxolhydrochlorid	181103901	2
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	1
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	1
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	3
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	2
Kehr	Ambroxolhydrochlorid	18013201	1
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	17158201	2
Noweda/EuRo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1(1806009-01)	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	ax10492201608	1
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	1
PHÖNIX	Ambroxolhydrochlorid	1702004-01	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	170204-02	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	2
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	18013219	2
SANACORP	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp EURO	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1311032-01	1

- 99 556 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 070 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 209
Typ B	0	320	0	112 194
Typ C	0	202	2	99 556

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,0196 % (> 97,5490 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumcitrat	39,11	—
Morphinsulfat	47,43	—
Levothyroxin-Natrium	48,78	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22550	22550	0,00	42,41
20742	20742	0,00	41,60
21230	20742	4,86	42,81
21244	22550	4,17	42,16
21942	21942	0,00	40,43
22298	22298	0,00	41,61
22347	22347	0,00	41,82
22636	22636	0,00	41,73
23344	23344	0,00	42,10
24821	22550	5,22	42,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Amifampridin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20317-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Amifampridin	5	2	23

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Amifampridin	
Fampridin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 428 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B/22	3
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018	2
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018/1307	1
Inresa Arzneimittel GmbH	Amifampridin	33-16-I-77P3018/1307	1
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B	2

- 99 710 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 102 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 428
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	43	7	99 710

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	86,0000 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	23,31	—
Oxalsäure	60,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,08	26,38
21781	21781	0,00	25,79
22321	21781	4,45	25,86
22848	21781	4,10	26,00
24177	21781	6,43	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Amitriptylinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **22844-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Amitriptylinhydrochlorid	4	2	8

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Amitriptylinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Fagron	Amitriptylinhydr...	18A16-B06-348643	24180	40	1909242
Inresa	Amitriptylinhydr...	005669/17112016	22845	40	1705099
Inresa	Amitriptylinhydr...	005669/06022017	23078	40	20160524

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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 unterscheid-

bar 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	108 509
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	12	0	99 748

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Benzydaminhydrochlorid	20,17	—
Tetracainhydrochlorid	38,05	—
Omeprazol	47,23	—
Diphenhydraminhydrochlorid	50,28	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,18	39,80
22845	22845	0,00	39,23
23078	22845	1,45	39,20
24180	24180	0,00	40,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Amphotericin B
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20933-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Amphotericin B	4	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Amphotericin B	1512026-01	22813	40	20160121
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21338	40	1508271
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21951	60	20130911
Fagron	Amphotericin B	16L06-B04-333234	23530	40	20170103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Amphotericin B	1803036	24065	40
Euro OTC	Amphotericin B	1903002	24614	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99 746 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	14	0	99 746

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	14,45	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	16,93	—
Nystatin	27,75	—
Methylcobalamin	28,59	—
Cyanocobalamin	33,12	—
Colistinsulfat	36,17	—
Magnesiumcitrat	37,01	—
Polymyxin-B-sulfat	38,97	—
Aescin, wasserlöslich	40,60	—
Ethinylestradiol	42,92	—
Minoxidil	44,93	—
Citrullin	47,66	—
Levothyroxin-Natrium	47,93	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	17,78
21951	21338	6,04	18,45
22813	20933	6,21	15,37
23530	20933	6,39	15,21
20933	20933	0,00	14,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20457-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion; Acaciae gummi dispersione desiccatum; Arabisches Gummi, sprühgetrocknet

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	3	2	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Arabisches Gummi. . .	14141901	21431	120	AR-15-FG-006809-01
Caelo	Arabisches Gummi. . .	15413201	22653	40	AR-17-FG-000844-01
Caelo	Arabisches Gummi. . .	181860	24730	40	20180725*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	162331	22853	40
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	16233105	23443	40
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	16233105	23444	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	12138607	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	12111301	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	15413207	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	3314A160121	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	12138612	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	12372302	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	11345715	1
Klenk	Arabisches Gummi, getrocknet...	3314A140121	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	15086704	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet...	15413201	1

- 99 750 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 116 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 469
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	8	2	99 750

Die Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird 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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
SyrSpend [®] SF pH4	12,53	—
SyrSpend [®] SF Alka	13,94	—
Reisstärke	16,27	—
Maisstärke	17,31	—
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	22,41	—
Weizenstärke	23,24	—
Kartoffelstärke	26,30	—
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	28,97	—
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	35,77	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	43,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	11,86
22653	22653	0,00	12,04
24730	24730	0,00	14,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Arginin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20391-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Arginin	5	5	32

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Arginin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 112294 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 54 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arginin	13J28-B02-290463	1
Caelo	Arginin	14I24-B08-303720	1
Caelo	Arginin	15C10-B03-318785	1
Euro OTC	Arginin	1105040-01	1
Euro OTC	Arginin	L1206006-01	1
Euro OTC	Arginin	1710010-01	2
Euro OTC	Arginin	1902024-01	1
Euro OTC	Arginin	1604003-01	1
Euro OTC	Arginin	17122746	1
Fagron	Arginin	13031801	1
Fagron	Arginin	13J28-B02-290463	6
Fagron	Arginin	14I24-B-303720	1
Fagron	Arginin	14/24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	14092035	2
Fagron	Arginin	1424-B08-303720	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-322156	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-335674	7
Fagron	Arginin	16H24-B04-334063	1
Fagron	Arginin	13F14-N02	2
Fagron	Arginin	12C21-N04	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-328914	1
Fagron	Arginin	14I24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	15C10-B03-318784	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-323566	1
Fagron	Arginin	16032361	1
Fagron	Arginin	17G10-B07	1
Fagron	Arginin	14B25-B04	2
Fagron	Arginin	14/24-B08-303720	4
Fagron	Arginin	14062019	1
Fagron	Arginin	15102258	1
Fagron	Arginin	121429	1
GEHE	Arginin	17G10-B07-341856	2
Phönix	Arginin	L1302006-01	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	2

- 99 706 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 094 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	196	24	112 294
Typ C	0	54	0	99 706

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 %)	89,0909 % (> 87,7273 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 88,8889 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Arginin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Trometamol	50,66	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Arginin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	52,44
23154	23154	0,00	51,83
23748	22514	2,07	51,92
21226	21226	0,00	51,93
22514	22514	0,00	50,75

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Argininhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20657-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Argininhydrochlorid	6	2	9

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Argininhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	Argininhydrochlorid	L1103042-01	20657	40	20110325
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1212009-01	20964	40	1402430
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	21776	60	AR-15-FG-008412-01
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1603033	22512	40	20160425*
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1610042	22877	40	20161128*
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1904014	24628	40	20190509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1711014	23875	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1809012	24313	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 17 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99 743 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 114 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 409
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	17	0	99 743

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gentamicinsulfat	42,06	—
Polymyxin-B-sulfat	46,63	—
Levothyroxin-Natrium	46,64	—
Magnesiumcitrat	48,72	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	45,54
20657	24628	6,81	43,78
20964	20964	0,00	46,17
21776	21776	0,00	42,06
22512	22512	0,00	45,52
22877	22877	0,00	46,02

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ascorbinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20394-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ascorbinsäure	8	10	65

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Ascorbinsäure	
Borsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Citronensäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Fusidinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glutaminsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Nicotinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Palmitoylascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Stearinsäure 50	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Weinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	21317	40	20121122
Caelo	Ascorbinsäure	163452	23062	40	20170125*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23288	40	20170524*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23293	40	20170524*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	22672	40	20160801*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1605024	22680	40	20160617*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1609015	22789	40	20161006*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1612018	22918	40	20170109*
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	21229	40	1410500

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	190262	24508	40
Caelo	Ascorbinsäure	192143	24893	40
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
Euro OTC	Ascorbinsäure	1903008	24634	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1909018	24848	40

- 112 114 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 114 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Ascorbinsäure	KNC1488J14	6
ACM	Ascorbinsäure	Knc1035j16	1
ACM	Ascorbinsäure	KNC1035J16	2
Caelo	Ascorbinsäure	12349909	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1120454	1
Amos Vital GmbH	Ascorbinsäure	L1411003	1
Amos Vital GmbH/Allianc...	Ascorbinsäure	L1711004	1
Amosvital/Fiebig	Ascorbinsäure	L1509002	1
Caelo	Ascorbinsäure	2061203	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208606	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350003	1
Caelo	Ascorbinsäure	22101302	1
Caelo	Ascorbinsäure	1071404	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123809	2
Caelo	Ascorbinsäure	14044701/3	1
Caelo	Ascorbinsäure	14214403	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084507	1
Caelo	Ascorbinsäure	15359003	2
Caelo	Ascorbinsäure	15300007	7
Caelo	Ascorbinsäure	153000	1
Caelo	Ascorbinsäure	16345205	4
Caelo	Ascorbinsäure	12456	1
Caelo	Ascorbinsäure	4116E-01016	1
Caelo	Ascorbinsäure	16345204	1
Caelo	Ascorbinsäure	123test	1
Caelo	Ascorbinsäure	123456	1
Caelo	Ascorbinsäure	1234567	1
Caelo	Ascorbinsäure	13341803/3	1
Caelo	Ascorbinsäure	17360301	5
Caelo	Ascorbinsäure	17360308	3
Caelo	Ascorbinsäure	18127801	1
Caelo	Ascorbinsäure	12272601/1	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084503	1
Caelo	Ascorbinsäure	17135803	2
Caelo	Ascorbinsäure	18127805	3
Caelo	Ascorbinsäure	14123910	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350005	2
Caelo	Ascorbinsäure	16050403	4
Caelo	Ascorbinsäure	123Test	1
Caelo	Ascorbinsäure	17233201	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123915	1
Caelo	Ascorbinsäure	15300002	4
Caelo	Ascorbinsäure	18127811	2
Caelo	Ascorbinsäure	16345202	4
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	11208606	1
caleo	Ascorbinsäure	16345205	1
canea, gehe	Ascorbinsäure	VC1242	2
Cealo/Gehe	Ascorbinsäure	17360301	1
EuRho	Ascorbinsäure	1710032-01	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L60502801	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17011404	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	12061408	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	10071418	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032-01	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1202011-02	1
Gatt-Koller	Ascorbinsäure	1802406	2
Gatt-Koller	Ascorbinsäure	18020406	1
GEHE	Ascorbinsäure	16345205	1
GEHE	Ascorbinsäure	18127805	1
Gehe/Gehe	Ascorbinsäure	L1505001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gesundform	Ascorbinsäure	L1110704	1
Kehr	Ascorbinsäure	17360301	1
KÖGL	Ascorbinsäure	1900900	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	28081303	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	11121302	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17041406	1
SANACORP	Ascorbinsäure	201401318	1
Taoasis	Ascorbinsäure	810049	1
Wepa	Ascorbinsäure	261120415	1
Wepa	Ascorbinsäure	180316-C01	1
wepa Apoday	Ascorbinsäure	2616110375431	1
Wepa Paulus	Ascorbinsäure	11406201	1
Zentiva/Alliance Health...	Ascorbinsäure	15300007	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	1
Wep apot	Ascorbinsäure		1

- 99 646 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 065 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	400	0	112 114
Typ C	0	112	2	99 646

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,2456 % (> 95,6140 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	63,77	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21229	21229	0,00	67,53
21317	21229	2,44	64,76
22672	22672	0,00	69,82
22680	22680	0,00	69,69
22789	22789	0,00	65,33
22918	22918	0,00	66,72
23062	23062	0,00	68,95
23288	23288	0,00	67,13
23293	23293	0,00	69,56

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Atropinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20653-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Atropinsulfat	6	3	12

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Atropinsulfat	
Homatropinhydrobromid	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719SI	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920	60	20150930
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920SI	60	20150930
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932	40	20160823

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Atropinsulfat	16326802	22952	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682	40
Caelo	Atropinsulfat	16326802	22952SI	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367SI	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682SI	30
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932SI [†]	40

- 112 244 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 17 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Atropinsulfat	13173809	1
Caelo	Atropinsulfat	15115201	3
Caelo	Atropinsulfat	16c15b03-319166	1
Caelo	Atropinsulfat	13357403	1
Caelo	Atropinsulfat	18276510	1
Caelo	Atropinsulfat	16326802	2
Caelo	Atropinsulfat	18099111	1
Caelo	Atropinsulfat	14336807	1
fargon	Atropinsulfat	13K01-N01	1
Gehe	Atropinsulfat	16326802	1
GEHE	Atropinsulfat	17273202	1
Noweda	Atropinsulfat	12250403	1
Phönix	Atropinsulfat	15301607	1
Caelo	Atropinsulfat	13357405	1

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

- 99 743 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 269
Typ B	0	270	0	112 244
Typ C	0	17	0	99 743

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sildenafilcitrat	38,67	—
Mometasonfuroat, mikronisiert	41,72	—
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	64,26	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	49,97
21088	21088	0,00	47,71
21551	21551	0,00	53,30
22932	21088	10,01	46,04
21719	21719	0,00	35,60
21920	21719	9,33	41,86

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bacitracin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20851-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bacitracin	5	3	53

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112154 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 103 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Bacitracin	17L11-B02-344244	1
Bombastus	Bacitracin	17L11-B02-354799	1
Caelo	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Caelo	Bacitracin	15080605	1
Caelo	Bacitracin	16I12-B03-331152	1
Caelo	Bacitracin	15C12-B06-317782	1
Caelo	Bacitracin	C2280092	1
Caelo	Bacitracin	14E23-B03-296243	2
Euro OTC	Bacitracin	17L11-B02-348461	1
Fagraon	Bacitracin	14E23-B03-303424	1
Fagron	Bacitracin	11J17-N01	2
Fagron	Bacitracin	12G12-N17	1
Fagron	Bacitracin	13A03-N11	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290645	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290643	2
Fagron	Bacitracin	13B25-B01	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09	2
Fagron	Bacitracin	C2280017	3
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296245	2
Fagron	Bacitracin	28051509	1
Fagron	Bacitracin	31071503	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-303424	2
Fagron	Bacitracin	14e23-b03-296243	1
Fagron	Bacitracin	14E23B03-303424	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-317782	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	16B17B03325856	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03	2
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343686	1
Fagron	Bacitracin	17L11-802	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-354799	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-346531	1
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-334052	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Fagron	Bacitracin	17L11B02348461	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-346961	1
Fagron	Bacitracin	211531	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322891	4
Fagron	Bacitracin	2917M-03314	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-329401	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334052	2
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-335331	2
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-331152	1
Fagron	Bacitracin	16/12B03335331	1
Fagron	Bacitracin	17L11B02357635	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-333424	1
Fagron	Bacitracin	C2280111	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03	3
Fagron	Bacitracin	15C12-B06	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03	2
Fagron	Bacitracin	16b17-b03-322939	1
Fagron	Bacitracin	13C13-N10	1
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-329401	2
Fagron	Bacitracin	C2280065	2
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-348461	2
Fagron	Bacitracin	13D26-N08	1
Fagron	Bacitracin	1612-B033-334052	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02	3
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-35400	1
Fargon/Gehe	Bacitracin	C2280092	1
Fargon/Phönix	Bacitracin	15C12-B06-312975	1
Fragon/Phönix	Bacitracin	16/12-B03-329401	1
Gehe	Bacitracin	C2280065	1
Kehr	Bacitracin	16B17-B03-322891	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343685	6
Phönix	Bacitracin	c2280065	1
Phönix Gotha	Bacitracin	C2280010	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	6
Fagron	Bacitracin		1

- 99 657 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 066 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 349
Typ B	0	328	32	112 154
Typ C	0	101	2	99 657

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 %)	91,1111 % (> 90,2778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,0583 % (> 95,1456 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycyrrhizinsäure	15,02	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	19,00	—
Methylcobalamin	20,40	—
Cyanocobalamin	25,86	—
Nystatin	28,51	—
Minoxidil	31,04	—
Magnesiumcitrat	36,63	—
Aescin, wasserlöslich	41,32	—
Polymyxin-B-sulfat	41,56	—
Estradiol-Hemihydrat	45,42	—
Ethinylestradiol	46,14	—
Amphotericin B	46,63	—
Prednison	46,85	113,74
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	47,79	—
Capsaicin, natürlich	48,69	82,63
L-Glutathion	49,07	—
Colistinsulfat	50,35	—
⋮	⋮	⋮
Dexamethason	>50	64,15
Triamcinolonacetonid	>50	103,58
Triamcinolon, mikronisiert	>50	105,92
Prednisolon, mikronisiert	>50	128,74
Budesonid, mikronisiert	>50	132,86

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Erythromycin	>50	134,03
Betamethason, mikronisiert	>50	156,78
Betamethasonvalerat	>50	164,90
Heparin-Natrium	>50	210,77
Prednicarbat, mikronisiert	>50	214,66
Norethisteronacetat	>50	340,62

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21986	21986	0,00	22,65
20851	20851	0,00	15,02
21686	21686	0,00	19,98
21898	21986	3,19	20,40
22739	20851	3,82	16,67
21657	21657	0,00	25,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Beclometasondipropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21046-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Beclometasondipropionat	5	2	25

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Beclometasondipr. ...	1203022-03	21634	55	1509281
Euro OTC	Beclometasondipr. ...	1203022-03	21995	60	20120424
Euro OTC	Beclometasondipr. ...	1502032	22989	40	20150327*
Euro OTC	Beclometasondipr. ...	1502032	22989SI	30	20150327*
Fagron	Beclometasondipr. ...	13I05-N03	21046	60	1511689
Fagron	Beclometasondipr. ...	13E02-B40-293328	21554	40	20140508
Fagron	Beclometasondipr. ...	13E02-B40-296353	21977	60	20140508
Fagron	Beclometasondipr. ...	13E02-B40-296353	21977SI	29	20140508

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 295 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	23104	40
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	23930	40
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	21634 [†]	5
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	21995SI [†]	28
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	23104SI	20
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	23930SI	25

- 112 356 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 49 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293326	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	18041820	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-01	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032-02	3
Fagro/Noweda	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302335	1
Fagron	Beclometasondipropionat	11L01-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	12D12-N03	4
Fagron	Beclometasondipropionat	12G04-N11	3
Fagron	Beclometasondipropionat	11F28-N02	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296354	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302336	3
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04302336	1
Fagron	Beclometasondipropionat	C0783/112020	1
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-322517	2
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	1
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	1
Fagron	Beclometasondipropionat	18C05-B01-347367	1
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302335	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	Beclometasondipropionat	16B16-B03-318877	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293327	4
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40	1
fragon	Beclometasondipropionat	700721-0004	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	C0783111020	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05-N03	3
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293328	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296353	1

- 99 711 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 097 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 295
Typ B	0	158	0	112 356
Typ C	0	49	0	99 711

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clobetasolpropionat	17,40	62,77
Betamethasondipropionat, mikronisiert	29,43	34,28
Oxybutyninhydrochlorid	34,64	124,17
Oxycodonhydrochlorid	44,26	—
Dexamethasonacetat	53,08	—
⋮	⋮	⋮
Gentamicinsulfat	>50	227,72
Natriumcitrat	>50	398,15
Natriumbenzoat	>50	668,63
Diphenylcyclopropenon	>50	776,22

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21995	21634	2,13	25,31
21634	21634	0,00	25,96
21977	21634	2,48	25,29
21554	22989	2,03	25,82
22989	22989	0,00	26,17
21046	21046	0,00	27,26

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20211-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzocain; Aethylum paraaminobenzoicum; Benzocainum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Benzocain	4	5	105

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Benzocain	161740	22641	40
Caelo	Benzocain	172174	23628	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

- 112 324 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 263 Spektren von 166 *Apo-Ident*-Kunden aus 112 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 106 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Benzocain	KNC1643J15	1
AHD	Benzocain	16174001	1
Anzag / Noweda	Benzocain	1321351	1
Caelo	Benzocain	11127506	1
Caelo	Benzocain	12115007	5
Caelo	Benzocain	11127508	1
Caelo	Benzocain	91062169	1
Caelo	Benzocain	19031301	1
Caelo	Benzocain	12115011	3
Caelo	Benzocain	10072603	3
Caelo	Benzocain	13213502	5
Caelo	Benzocain	5021401	1
Caelo	Benzocain	3784947	1
Caelo	Benzocain	13L06-B02	1
Caelo	Benzocain	6031501	1
Caelo	Benzocain	13213515	3
Caelo	Benzocain	15227302	9
Caelo	Benzocain	15227307	4
Caelo	Benzocain	15227301	2
Caelo	Benzocain	15227311	2
Caelo	Benzocain	15227312	2
Caelo	Benzocain	11031703	1
Caelo	Benzocain	16030403	1
Caelo	Benzocain	16174007	7
Caelo	Benzocain	15227313	1
Caelo	Benzocain	16174008	1
Caelo	Benzocain	161740075429	1
Caelo	Benzocain	161740195459	1
Caelo	Benzocain	16174015	1
Caelo	Benzocain	18041803	1
Caelo	Benzocain	16174020	1
Caelo	Benzocain	16174017	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-348062	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	18018806	1
Caelo	Benzocain	18018808	1
Caelo	Benzocain	18277802	2
Caelo	Benzocain	18277806	1
Caelo	Benzocain	18277801	1
Caelo	Benzocain	18277805	1
Caelo	Benzocain	16174014	8
Caelo	Benzocain	15C19-B04-322019	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-345969	1
Caelo	Benzocain	16174005	1
Caelo	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Caelo	Benzocain	12341906	1
Caelo	Benzocain	1(19022001)	1
Caelo	Benzocain	15227315	4
Caelo	Benzocain	15227314	4
Caelo	Benzocain	16174019	5
Caelo	Benzocain	12115008	2
Caelo	Benzocain	2412M-01118	1
Caelo	Benzocain	1515I-01118	1
Caelo	Benzocain	13213518	1
Caelo	Benzocain	15227317	1
Caelo	Benzocain	18018804	5
Caelo	Benzocain	16174001	6
Caelo	Benzocain	14277502	4
Caelo	Benzocain	18018801	7
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	18018808	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	19022004	1
Euro OTC	Benzocain	15227313	1
Euro OTC	Benzocain	13L06-B02-297505	1
Euro OTC	Benzocain	15227314	1
Fagron	Benzocain	12E04-N06	9
Fagron	Benzocain	BZ-08/11-12	1
Fagron	Benzocain	11/22-N3	1
Fagron	Benzocain	11/22-N03	1
Fagron	Benzocain	12341904	1
Fagron	Benzocain	11k08-B40-291841	1
Fagron	Benzocain	11k08-b40-291841	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294112	3
Fagron	Benzocain	400313	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-310324	7
Fagron	Benzocain	15227307	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-316239	2
Fagron	Benzocain	15C19-B04	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-318318	2
Fagron	Benzocain	15C19-B04-322019	5
Fagron	Benzocain	15C-19-B04-325359	1
Fagron	Benzocain	13F06N10	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-325359	2
Fagron	Benzocain	16D13	1
Fagron	Benzocain	16D13B01341861	2
Fagron	Benzocain	18F18-B50-352171	2
Fagron	Benzocain	16D113-B01-345969	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50-352167	2
Fagron	Benzocain	581015	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50	2
Fagron	Benzocain	13106-B02-300494	1
Fagron	Benzocain	18F29-B07-190519	4
Fagron	Benzocain	13F06-N10	1
Fagron	Benzocain	14G02B01318318	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291841	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzocain	BZ-27/1112	1
Fagron	Benzocain	104210-0001	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-348062	1
Fagron	Benzocain	10K02-N01	1
Fagron	Benzocain	4413E-01118	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02	4
Fagron	Benzocain	18F29B07190519	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-300494	4
Fagron	Benzocain	12E014-N06	1
Fagron	Benzocain	13L06Bo2	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-345969	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291840	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-308254	1
Fagron	Benzocain	12H10-N06	3
Fagron	Benzocain	13L06-B02_297505	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-330168	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-337264	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-334195	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40	4
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294100	2
Fargon	Benzocain	12H10-N06	1
Fargon/Sana	Benzocain	11K08-290049	1
Fargron	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Fiebig	Benzocain	18018801	1
Gehe	Benzocain	111214	1
Gehe	Benzocain	15C19-B04	1
Kehr	Benzocain	15C19-B04-325359	1
Kehr	Benzocain	16D13-B01-330168	1
L12	Benzocain	16D13-B01-348062	1
Caelo	Benzocain	13213516	1
Phoenix	Benzocain	12H10-N06	1
Phönix	Benzocain	13F06-N10	1
Sanacorp	Benzocain	13213502	1
Sanacorp	Benzocain	13213506	1
Sanacorp W.E:07.01.14 ...	Benzocain	13213502	1
Caelo	Benzocain	13213509	6
Caelo	Benzocain	12341904	6
Caelo	Benzocain		1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	3
s.Prüfprotokoll	Benzocain		1

- 99 497 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 016 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	160	30	112 324
Typ C	0	227	36	99 497

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 % (> 99,8881 %)	86,3118 % (> 85,1711 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	59,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20843	20843	0,00	82,15
21563	21563	0,00	81,57
23569	23986	3,51	82,09
23986	23986	0,00	82,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoessäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20041-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoessäure; Acidum benzoicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Benzoessäure	3	2	18

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Benzoessäure	162701	24027	40
Caelo	Benzoessäure	190752	24532	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 41 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Benzoessäure	KNC0558J15	1
ACM	Benzoessäure	KNC0396J17	1
Anza	Benzoessäure	16001702	1
Anzag	Benzoessäure	16001708	1
Caelo	Benzoessäure	10156104	1
Caelo	Benzoessäure	13074605	2
Caelo	Benzoessäure	13391314	1
Caelo	Benzoessäure	15084603	3
Caelo	Benzoessäure	15084607	3
Caelo	Benzoessäure	17327101	7
Caelo	Benzoessäure	1732701	1
Caelo	Benzoessäure	15084701	1
Caelo	Benzoessäure	13074610	4
Caelo	Benzoessäure	1339120	1
Caleo/Phoenix	Benzoessäure	15084607	1
Cealo	Benzoessäure	13391314	1
Fresenius	Benzoessäure	80715102	1
Gatt-Koller / Phoenix	Benzoessäure	2992/07131314	2
Caelo	Benzoessäure	13391320	1
Caelo	Benzoessäure	16001714	3
Phönix	Benzoessäure	13074605	2
Caelo	Benzoessäure	13391310	1
Caelo	Benzoessäure	15084614	1

- 99719 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 449
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	37	4	99 719

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	90,2439 % (> 82,9268 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Acetylsalicylsäure	53,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	11,97	40,85
22664	23096	13,15	40,97
23095	23096	10,75	41,18
23096	23096	0,00	44,43
23726	23096	4,21	43,21

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzydaminhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20624-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Benzydaminhydrochlorid	3	3	32

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Benzydaminhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Benzydaminhydroc...	AP300111801004B	24411	40	20180418
Fagron	Benzydaminhydroc...	14I30-B04-300713	21699	45	AR-15-FG-015977-01
Fagron	Benzydaminhydroc...	15I17-B02-315060	22268	60	20151211

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 524 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 41 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007b	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111702007B	3
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007B	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19_N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13A15-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14B25-B01-294054	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503309P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503313P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	25021710	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12J10-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-b50-332334	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16d05-b50-332333	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332334	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1703305P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03_34641	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-348469	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-358710	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345051	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-320007	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19-N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-318272	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	3280417	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-303068	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503315P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12C20-N02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-354329	2
Fresenius	Benzydaminhydrochlorid	30062015099	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
SANACORP	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004B	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid		1

- 99 719 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 092 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 524
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	41	0	99 719

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Diltiazemhydrochlorid	35,57	—
Doxylaminhydrogensuccinat	37,82	—
Cocainhydrochlorid	45,11	—
Diphenhydraminhydrochlorid	46,22	—
Amitriptylinhydrochlorid	51,93	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	29,21
22268	21699	2,89	28,61
24411	21699	8,40	32,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betain-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20498-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Betain-Monohydrat	3	1	3

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Betain-Monohydrat	
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 99 757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	3	0	99 757

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Serin	53,30	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20991	20991	0,00	84,84
21956	20991	4,11	84,86
24585	20991	3,75	84,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betamethason, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20943-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Betamethason, mikronisiert	3	2	20

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Betamethason, mikronisiert	
Betamethasondipropionat, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethason	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
BASF/Phönix	Betamethason, mikronisiert	ZBtBY13004	1
Caelo	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9071304	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-bo2-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	16I07-B01-341871	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12J01-N02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05_322119	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9J26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-305561	1
Fiebig	Betamethason, mikronisiert	12J01-120301-m1	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	M-X01-120301m1	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11H31-B06-288217	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Symbiotec Pharmalab Ltd...	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	1
Unisan	Betamethason, mikronisiert	Retest09K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1

- 99 731 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 105 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	17	12	99 731

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	58,6207 % (> 48,2759 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Triamcinolonacetonid	16,20	57,90
Prednisolon, mikronisiert	22,49	83,95
Dexamethason	24,81	37,74
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	34,34	—
Natriumedetat	34,88	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	35,01	—
Dexamethasonacetat	36,78	—
Methylprednisolon	37,39	—
Cyanocobalamin	41,82	—
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	>50	54,29
Budesonid, mikronisiert	>50	93,22
Triamcinolon, mikronisiert	>50	102,83
Erythromycin	>50	103,01
Betamethasonvalerat	>50	114,58
Capsaicin, natürlich	>50	123,89
Prednison	>50	127,94
Prednicarbat, mikronisiert	>50	134,73
Norethisteronacetat	>50	348,52
Heparin-Natrium	>50	350,69

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21579	21579	0,00	19,65
22493	22493	0,00	19,01
20943	20943	0,00	16,20

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betamethasondipropionat, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20930-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Betamethasondipropionat, mikronisiert	6	7	159

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Betamethasondipropionat, mikronisiert	
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasonvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Betamethasondipr...	13372501	21250	40	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr...	13372501	21250SI	45	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366	50	20130730
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366SI	46	20130730
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21367	40	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr...	1311023-01	21716	60	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr...	1311023-01	21716SI	46	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr...	1601034	22372	45	20160204*
Euro OTC	Betamethasondipr...	1601034	22372SI	45	20160204*
Fagron	Betamethasondipr...	13I17-N05	20930	40	1401377
Fagron	Betamethasondipr...	13I17-N05	20952	80	20130926
Fagron	Betamethasondipr...	16C04-B03-324513	22898	40	20160421
Fagron	Betamethasondipr...	16C04-B03-324513	22898SI	39	20160421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 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.
- 108 053 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 111 963 Spektren aus insgesamt 2287 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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 Verkaufsbehälter 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.

- 601 Spektren von 258 *Apo-Ident*-Kunden aus 172 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 159 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-346219	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412906	10
Alliance Health 24.01.2...	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06B05352731	2
Anzag	Betamethasondipropionat, mik...	12114513	2
Bombastus	Betamethasondipropionat, mik...	12B27N08	1
cae	Betamethasondipropionat, mik...	17353601	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13125701	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372504	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114506	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114507	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114512	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1210020-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023001	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023002	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1325702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13125703	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236801	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236802	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236805	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	18121306	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114513	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236806	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372503	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372516	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163301	14
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163302	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163303	10
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372512	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1503003-02	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163204	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163305	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412901	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15238701	21
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	150605BD	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412905	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15H28-B06	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412909	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412916	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	3170717	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412914	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15H28-B06-313088	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105903	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105901	11
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17B16-B04-332220	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	18041819	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023002NP	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105911	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1735601	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1801045-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090602	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090607	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105909	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090608	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	1811007-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18293404	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105902	9
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18293402	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412907	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105905	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13023005	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B06-296837	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412910	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17353603	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	12114501	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	140507	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105907	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090606	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372514	9
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412903	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372520	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090603	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	12114511	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	1303006-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372515	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	8K03-N13	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13/17-N05	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	2109DMQB00111322	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412913	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	1705020-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17015905	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17353601	9
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090601	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236801ok	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-01	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	9
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105902	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik. ...	18293402	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik. ...	18293404	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik. ...	18293406	1
Cealo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17353601	1
Cealo/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	13125701	1
Delta	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-346219	1
euro AHD	Betamethasondipropionat, mik. ...	1801045-015715	1
euro AHD	Betamethasondipropionat, mik. ...	1801045-015787	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	121002001	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1303006-01	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1305041-02	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	131102301	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1610014-01	25
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1610014-015308	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1303006-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-02	8
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1303006/01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	150300302	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1311023-02	5
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	170502001	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	180808185	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	180104501	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	130541-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1305041-01	10
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	13125702	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372501	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-01	10
euro//Noweda	Betamethasondipropionat, mik. ...	1705030-01	1
EUro/AHD	Betamethasondipropionat, mik. ...	1303006-01	3
Euro/Gehe	Betamethasondipropionat, mik. ...	1601034-01	1
Euro/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1801045-01	9
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1601034-01	20
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1506016-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	160103401	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B06	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	12827-N08	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	10E19-N03	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	11D26-N06	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	12C21-N13	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13023004	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13/17-N05	13
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13/17-n05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13J16-B01-291845	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13j16-b01-291845	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13i17-N05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B03-296838	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	16C04-B03-320851	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	16C04-B03-320852	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	2109DM0B0011322	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	19041706	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04-332224	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-347338	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-346218	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18Bo6-B0o5-352731	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-352731	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18/27-B03-357221	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17b16b04332218	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18b06-b05-350473	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B06-296837	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	9J05-N09	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	11K28-N10	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17E22B06336993	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	20171127Ma5	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17816B04332224	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04-332219-201	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	12B27-N08	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	16C04-B03-320850	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	15H28-B06-313088	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	BDP101/0417	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17E22-B06-336705	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B6-B04-332217	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-354808	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06B05347338	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06B05354807	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17E22-B06-336993	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-354807	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13j16-B01-291844	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04-332217	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	8K03-N13	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17H16-B04-340537	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	1317-N05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	15H25-B06-313088	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	1601034-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18I127-B03-357222	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-346219	1
Fargon	Betamethasondipropionat, mik. ...	16C04-B033-24513	1
Fargon/ Noweda	Betamethasondipropionat, mik. ...	13/17-N05	1
Fargon/ AllianceH.	Betamethasondipropionat, mik. ...	17H16B04-340537	1
Fragon	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-352731	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik. ...	15238701	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik. ...	1705020-01	1
GEHE	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412914	1
Hirsch	Betamethasondipropionat, mik. ...	1303006-01	1
Kehr	Betamethasondipropionat, mik. ...	1705020-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	17E22-B06-335244	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06B0534996	1
Klosterring	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04-332219	2
Noweda	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236802	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236803	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik. ...	BDP014/1115	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04-332218	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1705020-01	14
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236806	1
Phoenix 03.04.20147	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236805	1
phönix	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	1
PHÖNIX	Betamethasondipropionat, mik. ...	17353603	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105906	6
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	1610014-01	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	1705020-01	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	17B16-B04-332217	2
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	170502001	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	17105911	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-346218	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	BDP102/0817	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	18090607	1
Sanacorp WE: 12.08.17 ...	Betamethasondipropionat, mik. ...	15238701	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	AKD11	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	1801045-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	18B06-B05-350473	3
WE:05.04.2016 Phönix	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	4
WE:09.12.2016	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163301	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372501	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236803	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1311023-01	9
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13I17-N05	12
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...		4
	Betamethasondipropionat, mik. ...	13/17-N05	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...		1
	Betamethasondipropionat, mik. ...		1

- 99 159 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 957 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 053
Typ B	0	551	0	111 963
Typ C	0	585	16	99 159

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 % (> 99,8881 %)	97,3378 % (> 96,8386 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clobetasolpropionat	9,98	57,19
Beclometasondipropionat	20,89	33,18
Dexamethasonacetat	31,96	—
Prednisolonacetat	43,04	—
⋮	⋮	⋮
Oxybutyninhydrochlorid	>50	119,85
Gentamicinsulfat	>50	237,04
Natriumcitrat	>50	402,58
Natriumbenzoat	>50	660,99
Diphenylcyclopropenon	>50	747,59

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22898	20930	2,58	15,97
21716	21716	0,00	14,26
21367	21250	2,20	13,67
21366	21250	1,44	14,44
20952	20930	4,73	12,77
21250	21250	0,00	13,69
20930	20930	0,00	15,66
22372	22372	0,00	14,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betamethasonvalerat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20026-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Betamethasonvalerat	10	5	450

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Betamethasonvalerat	
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasondipropionat, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasonvale...	13091213	21215	40	20130506
Caelo	Betamethasonvale...	13225507	21588	54	1706018
Euro OTC	Betamethasonvale...	1208014-01	20920	40	20120928
Euro OTC	Betamethasonvale...	1406019-01	21645	60	20140725
Euro OTC	Betamethasonvale...	1510037	22249	60	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1510037	22249SI	30	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1610010	22861	40	20161116*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1811008	24349	40	20181207*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1811008	24349SI	30	20181207*
Fagron	Betamethasonvale...	12K07-N23	20887	40	20121119
Fagron	Betamethasonvale...	13K29-B32-288243	21566	60	20131210
Fagron	Betamethasonvale...	13K05-B08-292651	21674	60	1511154

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.

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

- 108115 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332	40
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967	40
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	21588 [†]	6
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332SI	20
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683SI	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716SI	34
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010	22861SI [†]	30
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396SI	29
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967SI	40

- 112135 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 2227 Spektren von 552 *Apo-Ident*-Kunden aus 477 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 448 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078701	1
A.H.D.	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
agron/Krieger	Betamethasonvalerat	12B2B-N01	1
AHC 01.07.13 EK 48,05	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
AHD	Betamethasonvalerat	1406019-02	2
AHD	Betamethasonvalerat	15262607	1
AHD	Betamethasonvalerat	15398515	1
AHD	Betamethasonvalerat	17078714	1
AHD	Betamethasonvalerat	18199902	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
AHD 15.06.16 EK:18,44	Betamethasonvalerat	15398505	1
AHD 17.11.14 EK 18,11	Betamethasonvalerat	13091205	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1610010-01	5
AHD/Fargon	Betamethasonvalerat	14H28-Bo1-302865	1
AHDE / Cael 17.02.2015	Betamethasonvalerat	13225516	1
AHL	Betamethasonvalerat	15398501	1
ALH	Betamethasonvalerat	15398512	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16270505	1
Alliance Health 06.02.2...	Betamethasonvalerat	13091207	1
Alliance healthcare	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1610010-01	1
Bombastus	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Allianz Healthcare 27.0...	Betamethasonvalerat	15075802	1
Anzag	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1739002	1
Bombastus	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Bombastus	Betamethasonvalerat	1704019-01	3
Cael Sanacorp 05.02.2016	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	1
Caello/Sanacorp	Betamethasonvalerat	15075803	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1108045-03	4
Caelo	Betamethasonvalerat	11131909	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1131914	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18121206	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131914	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003410	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003407	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003411	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12003404	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229802	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1113	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229804	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12003409	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091201	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091204	4
Caelo	Betamethasonvalerat	13091209	4
Caelo	Betamethasonvalerat	210112	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-03	1
Caelo	Betamethasonvalerat	B03041205	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14031407	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225503	9
Caelo	Betamethasonvalerat	18071403	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225504	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13225508	9
Caelo	Betamethasonvalerat	10296707	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	14188603	5
Caelo	Betamethasonvalerat	13225516	10
Caelo	Betamethasonvalerat	13225607	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13012015C	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188608	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13K05_B08_292652	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188609	5
Caelo	Betamethasonvalerat	15075802	19
Caelo	Betamethasonvalerat	14188610	6
Caelo	Betamethasonvalerat	8081502	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075805	6
Caelo	Betamethasonvalerat	15075804	7
Caelo	Betamethasonvalerat	15075810	9
Caelo	Betamethasonvalerat	1510037-01	2
Caelo	Betamethasonvalerat	150758036	1
Caelo	Betamethasonvalerat	123345	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262609	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15262606	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15262613	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398505	13
Caelo	Betamethasonvalerat	1516-B07-319228	1
Caelo	Betamethasonvalerat	160216BV	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398515	20
Caelo	Betamethasonvalerat	161125BV/15398512	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1606023-01	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15075811	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398512	16
Caelo	Betamethasonvalerat	15398503	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15398502	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270501	13
Caelo	Betamethasonvalerat	15L21-B03-318663	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398504	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14188605	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398514	3
Caelo	Betamethasonvalerat	16270504	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270511	18
Caelo	Betamethasonvalerat	16720513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270514	4
Caelo	Betamethasonvalerat	170401901	4
Caelo	Betamethasonvalerat	17078103	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078705	1
Caelo	Betamethasonvalerat	129711-5471	1
Caelo	Betamethasonvalerat	311002517078712	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078712	9
Caelo	Betamethasonvalerat	17078719	14
Caelo	Betamethasonvalerat	17078715	10
Caelo	Betamethasonvalerat	17078716	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271604	5
Caelo	Betamethasonvalerat	1707815	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17271602	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329003	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17329002	9
Caelo	Betamethasonvalerat	1801024-01	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17329017	5
Caelo	Betamethasonvalerat	17329004	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329011	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1729002	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199908	2
Caelo	Betamethasonvalerat	18199918	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	10296705	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229806	5
Caelo	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1488610	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188604	7
Caelo	Betamethasonvalerat	14G30-B05	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091207	8
Caelo	Betamethasonvalerat	18199902	13
Caelo	Betamethasonvalerat	18199916	5
Caelo	Betamethasonvalerat	12229810	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16270505	12
Caelo	Betamethasonvalerat	17329008	6
Caelo	Betamethasonvalerat	17078707	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199906	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229808	12
Caelo	Betamethasonvalerat	13091212	6
Caelo	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091206	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229809	2
Caelo	Betamethasonvalerat	31 (17329018)	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188619	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-02	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15398513	4
Caelo	Betamethasonvalerat	1704019-01	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13091205	11
Caelo	Betamethasonvalerat	1526604	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16H22-B06-331273	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225505	8
Caelo	Betamethasonvalerat	15262602	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17329018	27
Caelo	Betamethasonvalerat	NT0597M	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075809	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398506	25
Caelo	Betamethasonvalerat	15262612	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347309	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13D03-N07	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17078702	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078711	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17329015	5
Caelo	Betamethasonvalerat	15262603	13
Caelo	Betamethasonvalerat	17078714	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13091210	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398501	18
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270513	14
Caelo	Betamethasonvalerat	12G09-N07	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315327	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225509	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-03	3
Caelo	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1526213	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270508	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078704	5
Caelo	Betamethasonvalerat	17271601	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	1819918	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271603	15
Caelo	Betamethasonvalerat	14188602	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229813	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229805	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13091203	12
Caelo	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	1
Caelo	Betamethasonvalerat	140601903	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262610	4
Caelo	Betamethasonvalerat	16270509	6
Caelo	Betamethasonvalerat	17078701	10
Caelo	Betamethasonvalerat	17329001	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17329016	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229812	9
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17C29-B04	2
Caelo	Betamethasonvalerat	2x12229813	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188617	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15075803	7
Caelo	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1538506	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270503	13
Caelo	Betamethasonvalerat	17078703	17
Caelo	Betamethasonvalerat	1708701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17/251/Bv	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078713	13
Caelo	Betamethasonvalerat	17078720	11
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B0/8-347310	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347912	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329019	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199932	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199924	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075812	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12g09-n07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270502	26
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1707814	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131905	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229811	7
Caesar & Loretz	Betamethasonvalerat	17329016	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	13225504	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17078701	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199907	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Betamethasonvalerat	120801402	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12003404	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12003409	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12229809	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091206	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091211	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Betamethasonvalerat	18199907	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Betamethasonvalerat	18199908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	11131917	1
Caesar und Loretz	Betamethasonvalerat	15075803	1
Caesar&Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	15262609	1
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Betamethasonvalerat	16270509	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Betamethasonvalerat	15075802	1
caesar&lorenz,phönix	Betamethasonvalerat	14188606	1
Caesar/Lorenz	Betamethasonvalerat	12003403	1
Caleo/Phönix	Betamethasonvalerat	1522609	1
Cealo	Betamethasonvalerat	17078716	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	17329002	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	1739002	1
Cealo/Noweda	Betamethasonvalerat	16270509	2
E Plus	Betamethasonvalerat	16270502	1
E Plus	Betamethasonvalerat	17329002	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	1
Eigenherstellung	Betamethasonvalerat	9070313	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801402	2
Eurho	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-02	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	180102401	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1801024-01	3
EuRho	Betamethasonvalerat	181008-01	1
EuRho / Phoenix	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804-02	1
Euro	Betamethasonvalerat	1406019-03	3
Euro	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	151003701	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	161001001	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120812-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804503	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-03	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-04	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039-01	22
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131103901	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-02	23
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601902	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037-01	19
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16100100-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17078703	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17C29-B04-336434	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	29061805	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	7071802	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024-01	56
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010-01	41
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024_01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-01	83
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704018-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801404	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1031707	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170419-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-02	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-03	7
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-1	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-0	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008-01	7
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131139-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-02	11
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	3313U-01181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2014Q1181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17078720	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019_01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601901	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601903	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-03	28
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406011903	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1206014-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023-01	32
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170401901	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	181100801	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008-1	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15398501	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
euro//Noweda	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Euro/Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Euro/direkt	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euro/Gehe	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euroo	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-289364	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	180102401	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	BV116/1117	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	BV-BLT221/0314	1
Europ Ots Pharma	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
EurRho/Gehe	Betamethasonvalerat	1610010-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15075802	1
Fagron	Betamethasonvalerat	B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NP1351M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12B28-N01	8
Fagron	Betamethasonvalerat	612211181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20101012-1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11A04-N02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	18
Fagron	Betamethasonvalerat	2B28-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13d03-n07	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	48
Fagron	Betamethasonvalerat	NT0597M	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11E18-N03	3
Fagron	Betamethasonvalerat	NT059M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288250	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	17
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288244	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B12-288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	6
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288248	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296169	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-292650	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-092652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288245	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296168	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296172	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302866	5
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19B02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-29617	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07N23	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-b01-302866	1
Fagron	Betamethasonvalerat	309520	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309528	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14h28-b01-302865	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309521	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15824-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317417	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-305470	1
Fagron	Betamethasonvalerat	90616-2	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315328	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-804-314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	3
Fagron	Betamethasonvalerat	1526260	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323034	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319832	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15116-B07-319832	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02	5
Fagron	Betamethasonvalerat	11K-18-N09	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15398515	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323033	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03	7
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-Bo7-319832	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330524	4
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330523	3
Fagron	Betamethasonvalerat	1704019-01	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327350	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-335654	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-3247990855	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335658	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-33368	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-336434	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-339784	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17g31-b04-341576	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-339785	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08-345541	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-344754	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347912	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-B08-347309	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348538	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	17g31-b04-338575	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	4
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-354898	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351451	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-356570	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347309	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-342639	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349774	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	6
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327354	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14G31-B04-342639	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054/201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864/201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS0706M	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13k29b32288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0004	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16e23-b03-324800	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328129	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335654	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17B14-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B23-288246	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	7
Fagron	Betamethasonvalerat	17271604	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31B04338575	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576-201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT250/0616	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-28824	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329223	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307015	3
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-352460	3
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-352458	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345555	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32288243	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15116-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13117-B08-292649	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17c29-b04-335657	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-296169	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03_351731	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363693	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	6
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335657	6
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296173	11
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314882	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	12
Fagron	Betamethasonvalerat	12G09-N07	23
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	7
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-344757	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13g19-n01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347310	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309518	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317416	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322109	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	7
Fagron	Betamethasonvalerat	BV036/1215	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288246	5
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32	6
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02320971	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/045	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345542	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	4
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-356570	1
Fagron	Betamethasonvalerat	292652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	8
Fagron	Betamethasonvalerat	11K18-N09	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314055	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292646	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-291663	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV019/0514	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14188603	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15f16-b04314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319228	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16b18-b02-324798	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16270513	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV106/0717	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-356571	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-3415765	1
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0002	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS2072M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	12
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1516-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/0516	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-332351	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04	3
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351450	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16e23b03324800	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13D03-N07	38
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292648	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319832	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-323033	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23B03328128	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330522	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16h22-b06-330523	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17c29-b04-335654	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B-04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-354880	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351730	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302683	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292647	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296175	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/0415	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29B043356575581	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K-16-B08-347309	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349755	5
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317428	3
Fargon	Betamethasonvalerat	13k29-b32-289364	1
Fargon	Betamethasonvalerat	7890	1
Fargon, Noweda 07.11.2017	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329223	1
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Farmabios S. p. A./ Now...	Betamethasonvalerat	17078715	1
Fiebig	Betamethasonvalerat	17271603	1
Fiebig 27.06.13 EK47,81	Betamethasonvalerat	B9/131	1
Fiebig ek: 45,65EUR	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Finteler Apotheke	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	2
Fragon/Alliance	Betamethasonvalerat	17k16-B08	1
Fragon/Phönix	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	1
Fragron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	2
Galderma/ Noweda	Betamethasonvalerat	C0023/115040	1
Gatt-Koller	Betamethasonvalerat	1800117	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12003403	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12003409	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12229809	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Gehe	Betamethasonvalerat	13091211	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1712E-01181	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H25-B01-302863	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15398501	1
Gehe	Betamethasonvalerat	16270505	1
GEHE	Betamethasonvalerat	16270501	1
GEHE	Betamethasonvalerat	17078701	2
GEHE	Betamethasonvalerat	17078719	1
GEHE	Betamethasonvalerat	17078720	1
GEHE	Betamethasonvalerat	18199902	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05296172	1
GEHE 17.06.2014	Betamethasonvalerat	13225503	1
Gehe am 03.02.2014	Betamethasonvalerat	13091210	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1627051	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003402	1
Fagron	Betamethasonvalerat	120801402	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-Bo5-296172	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18B02320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22B06330524	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV009/0117	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348042	5
Hedinger	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu. .	Betamethasonvalerat	11131914	3
Hirsch	Betamethasonvalerat	13G19-No1	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	120801402	1
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	13k29-B32-288247	1
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	17078720	1
Jenne	Betamethasonvalerat	17078712	1
Kehr	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199907	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klosterring	Betamethasonvalerat	18199916	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17G-31-B04-339784	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	160623-01	1
L12	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
L12	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	2
L12	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Caelo	Betamethasonvalerat	BV018/0715	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-324798	3
Midas	Betamethasonvalerat	16270503	1
Midas	Betamethasonvalerat	16270513	1
Midas	Betamethasonvalerat	17078712	2
Midas	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	2
Midas	Betamethasonvalerat	17078720	1
Midas	Betamethasonvalerat	17329001	2
Midas	Betamethasonvalerat	17329018	1
NEWCHEM	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
noweda	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11131902	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11B21-N02	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-02	2
Noweda	Betamethasonvalerat	12229832	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	13091203	1
Noweda	Betamethasonvalerat	13091205	1
Noweda	Betamethasonvalerat	15075812	1
Noweda	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1406019-03	2
Noweda	Betamethasonvalerat	BV01090117	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091211	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15262604	11
Noweda/ Infecto Pharm	Betamethasonvalerat	16270505	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225502	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225515	8
Noweda/Ceasar Lorenz	Betamethasonvalerat	14188606	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13/17-B08-292649	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01302864	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335676	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329231	4
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/115040	3
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	c073/115040	1
Oberlinden- Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/1	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2507211181	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	12003409	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	17329018	1
Phoenix Goettin	Betamethasonvalerat	13225508	1
Phoenix/ Fagro	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003406	6
Caelo	Betamethasonvalerat	15262607	7
Phonix	Betamethasonvalerat	13K29-B32	1
phönix	Betamethasonvalerat	15/16B07-319228	1
phönix	Betamethasonvalerat	15398515	1
phönix	Betamethasonvalerat	16e23-b03-327350	1
Phönix	Betamethasonvalerat	12229807	1
Phönix	Betamethasonvalerat	13091201	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Phönix	Betamethasonvalerat	BV-BLT186/0512	1
Phönix	Betamethasonvalerat	13091209	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Betamethasonvalerat	13091212	2
Phönix	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330522	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	12229808	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	13091213	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	14188608	1
Phönix WE:16.07.2016 ...	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	5
Sanacorp	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	30051201	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	13091210	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	14188602	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078719	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078715	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1811008-01	1
Sanacorp W.E: 18.01.18 ...	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131917	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003403	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12003405	8
Spangro	Betamethasonvalerat	17078714	1
Symbiotica	Betamethasonvalerat	1610010-01	2
Symbiotica	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1406019-01	3
Symbiotica/ Anzag	Betamethasonvalerat	1606023-01	2
Symbotica Spec/Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
vdl	Betamethasonvalerat	12003411	1
	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091213	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	12
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	23
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07-N23	6
Sanacorp	Betamethasonvalerat		1

- 97 533 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 654 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 115
Typ B	0	379	0	112 135
Typ C	0	2213	14	97 533

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 % (> 99,8881 %)	99,3714 % (> 99,2366 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dexamethasonacetat	20,27	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	20,41	—
Dexamethason	22,11	62,48
Ciclosporin	27,21	—
Budesonid, mikronisiert	33,13	62,67
Prednisolon Hydrogensuccinat	34,06	—
Erythromycin	34,10	71,89
Triamcinolonacetamid	36,14	35,09
Prednicarbat, mikronisiert	36,78	66,73
Clobetasolpropionat	41,59	—
Estradiolvalerat	49,05	—
:	:	:
Prednisolon, mikronisiert	>50	65,17
Bacitracin	>50	90,54
Prednison	>50	126,45
Norethisteronacetat	>50	184,66
Betamethason, mikronisiert	>50	202,00
Capsaicin, natürlich	>50	203,36
Triamcinolon, mikronisiert	>50	209,70
Heparin-Natrium	>50	372,33

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24349	24349	0,00	22,72
20920	22861	4,88	24,60
22249	22249	0,00	22,11
20887	22249	4,64	24,07
21215	22249	3,25	23,38
21674	21674	0,00	20,27
21566	22249	4,00	22,85
22861	22861	0,00	24,39
21645	22249	2,89	23,08
21588	21588	0,00	24,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bifonazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20810-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bifonazol	8	3	32

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Bifonazol	15152701	22906	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	22907	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	22955	40	20150703
Caelo	Bifonazol	151527	23364	40	20150703*
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	20810	40	1312397
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	21631	60	20140220
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253	60	20151203*
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	20820	40	20120807
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	22941	40	20160419

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Bifonazol	182771	24365	40
Euro OTC	Bifonazol	1703041	23395	40
Euro OTC	Bifonazol	1806008	24161	40
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253S1 [†]	60

- 112334 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 72 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bifonazol	1703041-01	2
Caelo	Bifonazol	18009702	3
Caelo	Bifonazol	14k10-B01-312067	1
Euro OTC	Bifonazol	16703-B08-333937	1
Euro OTC	Bifonazol	18041814	1
Euro OTC	Bifonazol	170304101	1
Euro OTC	Bifonazol	1206027-02	1
Euro OTC	Bifonazol	13G10N02	1
Euro OTC	Bifonazol	1703041-01	2
Euro OTC	Bifonazol	1510001-02	5
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-306783	4
Fagron	Bifonazol	13G10-N02	2
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-308349	2
Fagron	Bifonazol	1607-B10-324380	1
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-327046	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-331029	2
Fagron	Bifonazol	18A15-B05_344514	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-344515	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-350644	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-357781	1
Fagron	Bifonazol	11F20-N06	1
Fagron	Bifonazol	12E29-N03	5
Fagron	Bifonazol	14C28-B03-292388	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	Bifonazol	14K10-B01-312067	2
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-32480	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324380	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-353060	1
Fagron	Bifonazol	12D17-N02	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-333936	2
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-300541	6
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-321576	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-316618	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05	1
Fargon	Bifonazol	14k10-b01-300541	1
Gehe	Bifonazol	15152703	1
Caelo	Bifonazol	15152701	5
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	2
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	2
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	1

- 99 688 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 088 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 269
Typ B	0	180	0	112 334
Typ C	0	70	2	99 688

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 % (> 99,8881 %)	97,2222 % (> 93,0556 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clotrimazol	26,42	—
Midazolamhydrochlorid	51,20	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22907	23364	2,77	39,34
22941	23364	1,50	39,46
22955	23364	1,64	39,41
23364	23364	0,00	40,14
20820	23364	2,35	39,16
20810	20810	0,00	38,76
21631	20810	4,19	41,26
22253	22253	0,00	40,08
22906	22253	5,62	38,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Biotin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20414-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Biotin	7	7	24

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Biotin	16164313	22901	40	20160616
Caelo	Biotin	16164313	22902	40	20160216
Caelo	Biotin	163432	23029	40	20170119*
Caelo	Biotin	163432	23063	40	20170119*
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632	60	20140404
Euro OTC	Biotin	1508030	21904	60	20150925*
Euro OTC	Biotin	1610003	22855	40	20161110*
Fagron	Biotin	13K29-N02	21221	40	20131204
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	24694	40	20180108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Biotin	173152	23829	40
Caelo	Biotin	183009	24372	40
Euro OTC	Biotin	1603017	22507	40
Euro OTC	Biotin	1708007	23728	40
Euro OTC	Biotin	1802022	23955	40
Euro OTC	Biotin	1903020	24612	40
Euro OTC	Biotin	1903019	24631	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Biotin	1402028-01	2
Caelo	Biotin	12A23-N03	1
EuRho	Biotin	1802022-01	1
Euro OTC	Biotin	3021501	1
Euro OTC	Biotin	2041517	1
Euro OTC	Biotin	1603017-01	1
Euro OTC	Biotin	1610003-01	4
Euro OTC	Biotin	1708007-01	1
Euro OTC	Biotin	24011801	1
Euro OTC	Biotin	161000301	1
Euro OTC	Biotin	1802022-01	2
Euro OTC	Biotin	5121812	1
Euro OTC	Biotin	28071506	1
Euro OTC	Biotin	1411047-01	1
Euro OTC	Biotin	1301026-01	3
Fagron	Biotin	13081203	1
Fagron	Biotin	13111202	1
Fagron	Biotin	12111302	1
Fagron	Biotin	14d04-b07-292963	1
Fagron	Biotin	12C14-N01	1
Fagron	Biotin	12A23-N03	1
Fagron	Biotin	20110634	1
Gatt-Koller	Biotin	1634211	1
Euro OTC	Biotin	1111039-02	1
kögl	Biotin	17315206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
KÖGL	Biotin	17315212	1
Euro OTC	Biotin	10061709	1
Euro OTC	Biotin	1402028-01	2
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	1
Fagron	Biotin	13K29-N02	2

- 99 721 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 099 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	108 269
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	39	0	99 721

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcalciumedetat	54,07	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Biotin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	53,35
21632	21904	4,71	50,99
21904	21904	0,00	51,81
22855	22855	0,00	51,33
22901	21904	2,77	50,94
22902	21904	2,94	50,65
23029	23029	0,00	50,41
23063	23063	0,00	50,69
24694	23029	6,13	49,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bismutgallat, basisches**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21252-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bismutgallat, basisches	5	2	157

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Bismutgallat, basisches	
Schweres basisches Bismutnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Bismutgallat, ba...	170041	23359	40	20170214*
Caelo	Bismutgallat, ba...	17004102	23372	40	20170214
Fagron	Bismutgallat, ba...	15B02-B04-309481	22597	40	20150226
Fagron	Bismutgallat, ba...	15J26-B02-317883	22598	40	20151102

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	191063	24714	40
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	23570	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 416 Spektren von 207 *Apo-Ident*-Kunden aus 167 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 158 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200905	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200913	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520913	1
ahd/lamotte	Bismutgallat, basisches	13718_b13_292058	1
Alliance	Bismutgallat, basisches	12172402	1
Alliance H.	Bismutgallat, basisches	15080602	1
Alliance Healthcare	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Allianz Healthcare	Bismutgallat, basisches	15200911	1
Anzag	Bismutgallat, basisches	2012000059	2
Apomix/Noweda	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	1
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12166901	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	81297468	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12I13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1127203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	8129768	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	B-150513-1	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1217240	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10D23-N05	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	11127104	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	23121410	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172412	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080602	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	10135109	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9K26-N10	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26_B02-321313	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320479	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	62183516	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038310	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038312	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	17-E16-B02-336992	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004109	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004107	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B06	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	26011903	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205701	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-no3	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2017002570	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080603	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004112	8
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02B04304413	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200911	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172409	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259503	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205703	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038308	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179111	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	2414E-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1725909	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	14224103	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200904	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	5208I-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520910	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200907	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	18040801	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259509	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004106	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304408	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259519	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172402	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179101	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080606	9
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259510	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17004102	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259513	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259510	1
Euro OTC	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07-311880	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	2010002685	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012000059	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	11F15-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	12K26-N01	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012006724	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	411092-3-P	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13F10-N12	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13K08-N03	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-b13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13i18-b13-294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07-303639	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304408	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318b13292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12B02-B04-304408	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02b04304408	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2014006082	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-311878	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02-B04-309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15C27-B02-311879	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2013006220	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000361	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015007568	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	15126-B02-321313	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325472	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340556	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	17i26-B01	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-341866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-340552	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346303	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-353916	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29B06-346305	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-352463	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	10H31-N01	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	13E21-N03	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13294098	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B-13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13179111	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17G06-B10-355772	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B1329409	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bismutgallat, basisches	2018000237	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-340556	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	325472	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-209481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294098	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294098	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B022	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17B04335597	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2016006984	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	5121	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	180307BB/2016006984	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	180808186	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1726B01341866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B13294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17B04	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13B07303639	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304413	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	2017006945	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	19B05-B09-191022	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	17E16-B02	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-3460303	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-355772	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-352486	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-353902	1
Fargon	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	1
Fargon GmbH & Co.KG	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
Fargon/ Noweda	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	1
Fargron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Frago/Noweda	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335593	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340552	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	18A-29-B06-346303	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	12172401	1
GEHE	Bismutgallat, basisches	18A29-B06	2
GEHE	Bismutgallat, basisches	18040801	1
GEHE	Bismutgallat, basisches	17259509	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15/26-B02-320473	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-n03	1
Hedinger	Bismutgallat, basisches	16038310	1
Infectopharm	Bismutgallat, basisches	14224103	1
Kehr	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	1
Klenk	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
L12	Bismutgallat, basisches	16038308	1
Martinus Apotheke	Bismutgallat, basisches	keine	1
Phoenix	Bismutgallat, basisches	1520913	1
PHOENIX am 17.01.2014	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Phoenix, Jembke	Bismutgallat, basisches	10135101	1
phönix	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12-13-N11	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-3355593	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340556	1
sanacorp	Bismutgallat, basisches	13/1818B13-292057	1
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	15J-26-B02-325450	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	15200904	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	17004107	3
siehe WE-Prüfprotokoll	Bismutgallat, basisches	4/09	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004102	6
Caelo	Bismutgallat, basisches		1
Fagron	Bismutgallat, basisches		1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	8
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	1

- 99 344 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 960 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	259	1	108 409
Typ B	0	74	6	112 434
Typ C	0	382	34	99 344

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 %)	99,6154 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	91,8269 % (> 91,1058 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	77,18	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21252	21252	0,00	99,78
21553	21252	3,27	102,63
22597	21252	3,15	103,00
22598	21252	2,85	102,69
23359	23359	0,00	111,28
23372	21252	2,65	106,48

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Borsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20182-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Borsäure	5	2	30

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Borsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Borsäure	14133119	21804	60	20140509
Caelo	Borsäure	15425112	22964	40	20160104
Caelo	Borsäure	170613	23286	40	20170316*
Fagron	Borsäure	13I04-N06	21228	40	20130920
Fagron	Borsäure	15L09-B07-322988	23746	40	20151222

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Borsäure	15242903	22965	40
Caelo	Borsäure	191943	24741	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Borsäure	9324021	1
Caelo	Borsäure	9324043	1
Caelo	Borsäure	12238901	1
Caelo	Borsäure	10227913	1
Caelo	Borsäure	14133113	2
Caelo	Borsäure	15095103	2
Caelo	Borsäure	15158903	1
Caelo	Borsäure	15158901	1
Caelo	Borsäure	80303AB	1
Caelo	Borsäure	15425118	2
Caelo	Borsäure	15242906	1
Caelo	Borsäure	15242909	1
Caelo	Borsäure	9324036	1
Caelo	Borsäure	11D13-N08	1
Caelo	Borsäure	14095202	1
Caelo	Borsäure	15425108	2
Caelo	Borsäure	15425114	2
Caelo	Borsäure	5425114	1
Caelo	Borsäure	17327912	2
Caelo	Borsäure	15425101	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
E Plus	Borsäure	15425108	1
Fagron	Borsäure	12f01-n08	1
Fagron	Borsäure	11d13-n08	1
Fagron	Borsäure	11I26-n05	1
Fagron	Borsäure	12G04-N10	1
Fagron	Borsäure	9082012B	1
Fagron	Borsäure	14133101	1
Fagron	Borsäure	14B07-B02-295752	1
Gatt-Koller	Borsäure	1803542	1
Caelo	Borsäure	12260502	1
Sanacorp	Borsäure	1/AKD3	1
Caelo	Borsäure	17327907	3
Caelo	Borsäure	14133119	1
Caelo	Borsäure	15425112	2
Fagron	Borsäure	13I04-N06	2
Nachprüfung	Borsäure		1

- 99 710 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 092 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 449
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	50	0	99 710

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)

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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	49,82	—
Levothyroxin-Natrium	49,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21228	23286	15,16	58,64
21804	23286	19,36	58,99
22964	23286	9,70	58,49
23286	23286	0,00	58,07
23746	23286	16,29	58,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Budesonid, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20569-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Budesonid, mikronisiert	7	6	96

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Budesonid, mikro...	161431	22627	40	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro...	161431	22627SI	25	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro...	15344004	22649	40	20151116
Caelo	Budesonid, mikro...	15344004	22649SI	23	20151116
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1311022-01	21620	60	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1311022-01	21620SI	37	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1604018	22537	40	20160509*
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1604018	22537SI	23	20160509*
Fagron	Budesonid, mikro...	16J04-B01-326581	22841	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikro...	16J04-B01-326581	22888	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikro...	16J04-B01-326581	22888SI	30	20161026
Fagron	Budesonid, mikro...	18C15-B03-355399	24699	40	20180409

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 191 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

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

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	20800	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381	24737	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004	24619	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	22649SI [†]	7
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279SI	20
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026SI	20
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381	24737SI	24
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778SI	20
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004	24619SI	40
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	22841SI [†]	24
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-355399	24699SI [†]	35

- 112084 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 236 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 98 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 96 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Budesonid, mikronisiert	21100M1A0021321	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	21100M1	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295111	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175014	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351707	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175015	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295108	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071702	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071707	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071717	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	ChB14071717	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173806	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173811	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15044002	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344012	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344008	7
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344013	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143103	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	774865	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	10061705	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143108	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143106	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170078801	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078805	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143112	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143105	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078809	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074901	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17342902	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074902	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074905	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074907	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172603	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074909	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078808	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295110	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071714	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172601	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078801	8
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351713	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295105	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295106	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071701	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344003	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344006	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143101	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172611	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172610	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172608	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295103	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173803	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173802	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173810	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344002	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344014	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344005	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078803	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074903	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172604	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18074901	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18172601	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071713	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344010	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295109	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071716	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143107	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	140711707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1471707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173807	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078804	1
Caeolo ,	Budesonid, mikronisiert	17078809	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172610	1
Cealo	Budesonid, mikronisiert	17078804	1
crystal pharma/gehe	Budesonid, mikronisiert	1305004-01	2
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1604018-01	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12G23-N01	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13A07-N09	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13H22-N03	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-297926	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301971	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B01-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331248	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-315704	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17F28-B04-345016	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15344012	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331448	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09-291366	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301972	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27_B10	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308322	1
Fargon/Kehr	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326583	1
GEHE	Budesonid, mikronisiert	18074901	1
GEHE	Budesonid, mikronisiert	18172601	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344009	1
L10	Budesonid, mikronisiert	15344012	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	16143108	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	16143110	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	1604018-01	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	17078803	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071706	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143102	2
Phoenix	Budesonid, mikronisiert	14071702	3
Phoenix	Budesonid, mikronisiert	15344013	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09_291366	1
sanacorp	Budesonid, mikronisiert	14071701	1
Sanacorp,	Budesonid, mikronisiert	16143103	1
VDI 23.10.14 19,50 euro	Budesonid, mikronisiert	14071707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	1
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	4

- 99 524 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 030 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 191
Typ B	0	428	2	112 084
Typ C	0	215	21	99 524

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 %)	99,5349 % (> 98,8372 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	91,1017 % (> 89,8305 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	24,80	–
Dexamethason	31,94	59,96
Ciclosporin	38,68	–
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	42,66	–
Erythromycin	49,35	47,75
Fusidinsäure	49,86	–
Betamethasonvalerat	50,46	39,62
⋮	⋮	⋮
Prednicarbat, mikronisiert	>50	54,75
Triamcinolonacetonid	>50	59,16
Bacitracin	>50	72,79
Prednisolon, mikronisiert	>50	78,01
Prednison	>50	192,68
Triamcinolon, mikronisiert	>50	225,15
Norethisteronacetat	>50	228,69
Capsaicin, natürlich	>50	249,12
Betamethason, mikronisiert	>50	271,76
Heparin-Natrium	>50	288,64

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22627	22627	0,00	32,10
22841	22627	1,33	31,94
24699	22627	3,59	32,69
22537	22537	0,00	32,08
21620	20808	4,56	38,20
22649	22627	3,75	34,37
22888	22627	2,78	33,33
20808	20808	0,00	44,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Butylhydroxytoluol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21307-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; Butylhydroxytoluenum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Butylhydroxytoluol	4	2	56

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22281	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22350	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	190749	24554	40	20190405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	163163	23356	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	180291	24019	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 214 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382304	7
Caelo	Butylhydroxytoluol	122080206	1
Apo Ident/ Noweda	Butylhydroxytoluol	18029104	1
Bombastus	Butylhydroxytoluol	13354604	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	20161112-1	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12207005	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	2113U02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382302	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382307	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382309	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382312	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	7031403	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354611	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300501	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	1400501	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354609	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300505	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300503	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	231115BHT	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	716M-02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2170717	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316305	9
Caelo	Butylhydroxytoluol	163163055402	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18229102	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029107	9
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172105	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304	12
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131006	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316301	11
Caelo	Butylhydroxytoluol	123823	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	11(18029107)	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	143004502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280206	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	19074902	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280203	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	15094501	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300506	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18048701	12
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029102	9
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304-20180619Ma5	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172101	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316307	17
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029104	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029105	16
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426807	11
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029108	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158201	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158204	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	1220705	1
Caesar & Loretz	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029105	2
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029108	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Celo	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	11308701	1
Fiebig	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Fiebig	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Gehe	Butylhydroxytoluol	15426807	1
GEHE	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1631301	1
L12	Butylhydroxytoluol	15426807	1
L12	Butylhydroxytoluol	16316307	1
Nachprüfung	Butylhydroxytoluol	123456	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	12158201	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	12382304	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300502	6
Phoenix	Butylhydroxytoluol	3111201	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	12382305	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	13354609	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Phönix	Butylhydroxytoluol	16316307	1
Phönix	Butylhydroxytoluol	18029102	1
PHÖNIX	Butylhydroxytoluol	16316304	1
sanacorp	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	14300505	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426801	7
SanacorpWE:04.01.18 E...	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	19
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	8

- 99 452 Spektren von 679 Apo-Ident-Kunden aus 30 069 Chargen von 703 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 369
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	296	12	99 452

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	96,1039 % (> 95,1299 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxybuprocainhydrochlorid	66,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

zu 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	3,02	64,64
21355	21355	0,00	64,86
21911	21355	2,80	64,64
22281	21355	1,98	64,83
22350	21355	1,72	64,35
24554	24554	0,00	63,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Butylscopolaminiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20766-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Butylscopolaminiumbromid	4	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112374 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	12

- 99748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108449
Typ B	0	140	0	112374
Typ C	0	12	0	99748

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinhydrogentartrat	68,47	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20766	20766	0,00	91,15
20897	20766	11,98	88,45
21049	20766	5,47	89,26
21954	20766	5,82	89,63
24576	20766	6,36	90,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumascorbat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20393-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumascorbat	7	5	11

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Calciumascorbat	
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumpantothenat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Calciumascorbat	163111	23060	40	20161207*
Caelo	Calciumascorbat	16311101	23518	40	20161207
Euro OTC	Calciumascorbat	1612003	22916	40	20170110*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	23609	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004	23611	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	23884	40	20180115*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumascorbat	183226	24373	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1607033-01	22812	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1807032	24194	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1901003	24470	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1904010	24626	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Arktis	Calciumascorbat	7339/4617	1
Arktis	Calciumascorbat	733P/1518	1
Burton Feingold	Calciumascorbat	L008415	1
Caelo	Calciumascorbat	13105608	1
Caelo	Calciumascorbat	14340907	1
Caelo	Calciumascorbat	15324702	1
Caelo	Calciumascorbat	15324708	1
Caelo	Calciumascorbat	16311105	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004-01	1
Farmalabor / Farmalabor	Calciumascorbat	P1104931-000A	1
Gatt-Koller	Calciumascorbat	1900123	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	1

- 99 747 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	108 389
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	13	0	99 747

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	28,19	—
Menthol	33,14	—
Levothyroxin-Natrium	47,76	—
Calciumlactat-Pentahydrat	49,00	—
Magnesiumcitrat	49,93	—
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	54,40	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die

Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,47	34,33
22916	22916	0,00	34,59
23060	23060	0,00	34,10
23518	23060	2,45	33,97
23609	23609	0,00	34,54
23611	23611	0,00	34,75
23884	23884	0,00	33,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumcitrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20013-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumcitrat-Tetrahydrat	6	5	89

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumcitrat-Te...	13391203	21320	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Te...	13391203	21486	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Te...	171768	23651	40	20170713*
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1305018-01	21249	40	20130528
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*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	181608	24230	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001	22681	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025	23606	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031	24077	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1901002	24514	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 190 Spektren von 89 *Apo-Ident*-Kunden aus 95 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 89 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Calciumcitrat-Tetrahydrat	KNC0740J15	1
Alliance Health 23.10.2...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349304	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349301	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349318	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349320	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19061315	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	71356168	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310406	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310411	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310413	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11061402	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16021502	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92192429	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177702	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375707	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375713	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056501	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1600565	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1716803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176805	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160802	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19010002-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310418	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2114M1209	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133310	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056505	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176812	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177703	7
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3512U-01209	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	133912042x	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310407	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133303	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176818	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310402	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310403	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391205	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168806	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92457399	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375702	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375712	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375703	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056504	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310417	3
Dr.Lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3042527	1
EuRho	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-02	1
EuRho/Jenne	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13031204	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3006222	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	6
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177704	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1901002-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1710007-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1058904	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1009030-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3037086	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502021-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	4
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13D16-N06	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13d16-n06	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	150903901	1
Gatt-Koller	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1802139	3
Gehe Kassel	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Krieger	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	1
L12	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3045397	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	140801701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1716808	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056510	2
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
Sanacorp WE: 12.08.17 ...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	711105	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat		2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	2

- 99 570 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 033 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 349
Typ B	0	195	5	112 314
Typ C	0	181	9	99 570

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 % (> 99,8881 %)	95,2632 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Minoxidil	41,28	–
Levothyroxin-Natrium	52,10	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,29	49,03
21320	22995	4,59	46,47
21486	22995	3,55	46,13
21931	21931	0,00	55,62
22255	21931	1,40	54,59
22995	22995	0,00	54,08
23651	23651	0,00	58,44

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumgluconat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20871-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumgluconat	4	6	51

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Calciumgluconat	
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumglycerophosphat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumpantothenat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Zinkgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Calciumgluconat	12335829	21312	40	20121121
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	21283	40	AR-15-FG-008127-01
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	21821	60	20140818

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumgluconat	154356	23360	40
Caelo	Calciumgluconat	181010	24017	40
Caelo	Calciumgluconat	190240	24566	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034	22699	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007	23873	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1905015	24791	40

- 112 274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 126 Spektren von 76 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 51 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Berkel AHK	Calciumgluconat	14085407	2
Caelo	Calciumgluconat	12335813	1
Caelo	Calciumgluconat	14085405	1
Caelo	Calciumgluconat	14230706	1
Caelo	Calciumgluconat	15324806	1
Caelo	Calciumgluconat	15435607	2
Caelo	Calciumgluconat	1606034	1
Caelo	Calciumgluconat	15435620	2
Caelo	Calciumgluconat	15435619	1
Caelo	Calciumgluconat	15435622	2
Caelo	Calciumgluconat	15435613	1
Caelo	Calciumgluconat	18101003	1
Caelo	Calciumgluconat	15324807	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-01	1
Caelo	Calciumgluconat	1543601	1
Caelo	Calciumgluconat	1712007_02	1
Caelo	Calciumgluconat	4(18101004)	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumgluconat	12335810	1
Caelo	Calciumgluconat	15126301	1
Caelo	Calciumgluconat	16603401	1
Caelo	Calciumgluconat	18101004	3
Caelo	Calciumgluconat	18101010	1
Caelo	Calciumgluconat	1000041-01	1
Caelo	Calciumgluconat	140704102	1
Caelo	Calciumgluconat	15435601	2
Caelo	Calciumgluconat	15435611	1
EuRho	Calciumgluconat	1209006-01	2
EuRho	Calciumgluconat	1304012-01	1
EuRho	Calciumgluconat	12090006-01	1
Eurho/Sns	Calciumgluconat	1209006-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	115027-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006-01	8
Euro OTC	Calciumgluconat	20270912-1	1
Euro OTC	Calciumgluconat	513-Q1211	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1210001287	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-02	2
Euro OTC	Calciumgluconat	140704102	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-02	6
Euro OTC	Calciumgluconat	1602001644	2
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-02	9
Euro OTC	Calciumgluconat	140704101	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-02	1
Euro OTC	Calciumgluconat	130401202	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-01	13
Euro/Gehe	Calciumgluconat	1304012-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-01	1
Fagron	Calciumgluconat	12D17-N01	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-294136	2
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04	1
Fagron	Calciumgluconat	10G22-N12	1
Fagron	Calciumgluconat	15D13-B98-307445	1
Finze	Calciumgluconat	917857359	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumgluconat	550/03141214	1
GEHE	Calciumgluconat	15435619	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-02	1
Gehe/EuRo	Calciumgluconat	1712007-01	1
L12	Calciumgluconat	15435627	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-02	3
Pharmachem	Calciumgluconat	18101003	1
Phönix	Calciumgluconat	1606034-01	1
Caelo	Calciumgluconat	18106202	1
Phönix/Euro	Calciumgluconat	1606034-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-01	5
sanacorp	Calciumgluconat	1407041-01	1
Sidonia	Calciumgluconat	18101004	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	6
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	6

- 99 634 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 073 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	118	8	99 634

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 % (> 99,8881 %)	93,6508 % (> 91,2698 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	20,53	—
Levothyroxin-Natrium	56,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21283	21283	0,00	24,70
21821	21283	7,95	23,94
20871	20871	0,00	26,71
21312	20871	5,55	27,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumglycerophosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20352-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumglycerophosphat	5	4	43

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Calciumglycerophosphat	
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumglyceroph...	13007912	21311	40	20130124
Caelo	Calciumglyceroph...	14341007	21969	60	AR-16-FG-005932-01
Caelo	Calciumglyceroph...	191007	24538	40	20190502*
Fagron	Calciumglyceroph...	13I17-N04	21234	40	20131016
Fagron	Calciumglyceroph...	15B03-B03-305050	21978	60	1706313

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	20679	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20762	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	20763	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	23361	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20771	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 89 Spektren von 59 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012406	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	13A18-No2	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007908	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14347101	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231001	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231006	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231007	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231010	4
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359101	7
Caelo	Calciumglycerophosphat	180918A	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359107	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100701	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17250703	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341010	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341013	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007914	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03B03305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341009	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231008	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231004	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100703	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341015	1
Caelo/Sanacorp	Calciumglycerophosphat	17359101	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	11G19-N05	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12I18-N06	3
Fagron	Calciumglycerophosphat	1216000005	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18N02	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	5
Fagron	Calciumglycerophosphat	1317-N04	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	1314000019	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10B02	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03B03	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-291642	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	4
Fagron	Calciumglycerophosphat	5212M-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	3115A-01212	1
Gatt-Koller/Kwizda	Calciumglycerophosphat	4007/09123812	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007902	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359106	3
Sidonia	Calciumglycerophosphat	17250703	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	5
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	2

- 99 671 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 081 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	83	6	99 671

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 % (> 99,8881 %)	93,2584 % (> 89,8876 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	28,79	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	36,60	—
Magnesiumcitrat	42,79	—
Levothyroxin-Natrium	46,20	—
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	47,49	—
Argininhydrochlorid	49,51	—
Selenhefe	51,89	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21978	21978	0,00	29,27
24538	24538	0,00	33,35
21234	21969	8,81	36,82
21311	21969	5,43	38,50
21969	21969	0,00	33,56

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 Labor-

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumlactat-Pentahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20745-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumlactat-Pentahydrat	5	3	29

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Calciumlactat-Pe...	15101401	21909	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe...	15101405	22263	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe...	161313	22445	60	20160513*
Fagron	Calciumlactat-Pe...	12E10-N03	20745	40	20120704
Fagron	Calciumlactat-Pe...	12I12-N06	21232	40	AR-15-FG-007939-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	171377	23642	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	180734	24035	40
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-323830	23566	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12E10-N03	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369610	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369614	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080802	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080805	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17355503	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369618	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131302	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131312	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01B05300502	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	18073413	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131307	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369606	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15227804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101409	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101412	3
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333106	3
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333111	4
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17137707	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N01	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18B04	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-334588	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18-B04-295541	3
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12/12-N06	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	17J18-B01-347174	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	1
Phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Shop	Calciumlactat-Pentahydrat	1111001829	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	2

- 99 708 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 095 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	52	0	99 708

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumcitrat	34,90	—
Levothyroxin-Natrium	44,01	—
Riboflavinphosphat-Natrium	45,33	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	45,83	—
Menthol	45,96	—
Weinsäure	47,97	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20745	22445	4,00	39,17
21232	21232	0,00	37,58
21909	22445	4,73	39,67
22263	22445	3,78	34,96
22445	22445	0,00	37,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumorotat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20418-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumorotat-Dihydrat; Calcii orotas dihydricus

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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumorotat-Dihydrat	4	3	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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*
Fagron	Calciumorotat-Di...	12L04-N07	20824	40	20121207
Fagron	Calciumorotat-Di...	13J23-N05	21227	40	20131111

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	20814	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1411003	22519	40
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	16F13-B04-324144	23574	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1203037-01	2
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	1

- 99 757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	80	40	112 394
Typ C	0	3	0	99 757

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 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	43,12	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	56,11	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22520	22520	0,00	93,25
24164	24164	0,00	93,61
20824	21245	1,31	61,67
21227	21245	2,91	61,53
21245	21245	0,00	62,30

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumpantothenat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20395-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumpantothenat	9	5	42

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Calciumpantothenat	
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765	60	20140722
Caelo	Calciumpantothenat	173352	24045	40	20180202*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	21243	40	20130617
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*
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	21233	40	20130916

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 84 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Calciumpantothenat	15344221	1
Anzag/Anzag 26.07.18	Calciumpantothenat	1803017-01	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1013Q-03022	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340808	3
Caelo	Calciumpantothenat	27111303	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340819	2
Caelo	Calciumpantothenat	8041407	1
Caelo	Calciumpantothenat	15344207	1
Caelo	Calciumpantothenat	1509024-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	16251608	2
Caelo	Calciumpantothenat	19067405	2
Caelo	Calciumpantothenat	1711003-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	14208004	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340859	1
Caelo	Calciumpantothenat	11105731	1
Caelo	Calciumpantothenat	15344214	1
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-02	1
Caelo	Calciumpantothenat	12236622	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340809	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340846	1
Caelo	Calciumpantothenat	17335208	3
Caelo	Calciumpantothenat	1607023-01	2
Caelo	Calciumpantothenat	12340832	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	190203202	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	130503401	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	17021401	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	10021505	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-02	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	18111707	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003-01	6
Euro OTC	Calciumpantothenat	1803014-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1312027-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018-01	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023-01	3
Euroo/Anzag	Calciumpantothenat	1509024-01	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042-01	4
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02pzn	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111110405	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10-297373	1
Fagron	Calciumpantothenat	12F19-N07	1
Gehe	Calciumpantothenat	1004024-01	1
Noweda	Calciumpantothenat	14208012	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	5121405	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	4
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	1

- 99 676 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 082 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 269
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	81	3	99 676

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 % (> 99,8881 %)	96,4286 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	16,85	—
Citrullin	18,50	—
Colistinsulfat	21,14	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	27,33	—
Bacitracin	27,47	—
Magnesiumcitrat	27,60	—
Amphotericin B	36,90	—
Minoxidil	40,16	—
Riboflavin	41,84	—
Levothyroxin-Natrium	42,85	—
Clindamycinhydrochlorid	43,01	—
Cyanocobalamin	48,27	—
Methylcobalamin	58,36	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21233	23153	6,79	21,80
21243	24045	5,38	23,13
21765	24045	6,85	23,21
23153	23153	0,00	20,90
23890	23890	0,00	20,11
24045	24045	0,00	21,14
22691	22691	0,00	15,03
21901	21901	0,00	19,17
22551	22551	0,00	14,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Campher, racemischer**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 25048-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Campher, racemischer	5	5	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Campher, racemis. ...	15316801	25049	60	20151029
Caelo	Campher, racemis. ...	170043	25051	40	20170220*
Euro OTC	Campher, racemis. ...	1406029-01	25048	60	20140708
Fagron	Campher, racemis. ...	14E19-B07-300365	25050	60	20140527
Fagron	Campher, racemis. ...	16E23-B08-336937	25053	40	20160627

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Campher, racemischer*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Campher, racemischer	183279	24728	40
Caelo	Campher, racemischer	192454	24876	40
Caelo	Campher, racemischer	16209309	25052	40
Caelo	Campher, racemischer	172883	25054	40
Caelo	Campher, racemischer	180198	25055	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher, racemischer	18327905	1
Klenk	Campher, racemischer	444A180815	4

- 99755 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30126 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108409
Typ B	0	200	0	112234
Typ C	0	5	0	99253

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 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	40,47	—
Finasterid (Form III)	44,51	—
Budesonid, mikronisiert	50,51	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	25,07	51,51
25049	25051	10,76	50,69
25050	25051	19,29	50,76
25051	25051	0,00	50,51
25053	25051	15,27	51,47

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cannabidiol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **22416-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cannabidiol	4	1	40

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	22412SI	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
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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 149 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API1801	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	CBD-API1801	23929SI	40

- 112043 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 243 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPK911004	3
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPK012405	1
Apocare	Cannabidiol	ACPK911004	9
Apocare	Cannabidiol	ACPK312001	1
Caelo	Cannabidiol	110216-02	3
Caelo	Cannabidiol	CBD-API1803	1
Caelo	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
Caelo	Cannabidiol	CBD-API1801	2
Laborchemie APOLDA GmbH	Cannabidiol	APCK312001	1
Sanacorp	Cannabidiol	CBD-API1804	3
THC	Cannabidiol	CBD-API17-002	2
THC	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
THC	Cannabidiol	CBD-API17-004	4
THC	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API16-004	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
THC Pharm	Cannabidiol	H150218-1	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API1804	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API1901	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-005	3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-006	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API1707	2
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API1801	3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API1802	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API1804	2
THC Pharm GmbH / THC Ph...	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API16-004	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-002	5
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-005	6
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-004	9
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API1707	2
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API1706	4
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API1801	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API1804	5
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API1802	2
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBD-API17-006	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBD-API1707	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBD-API1708	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBD-API1801	1
THC/ Direkt	Cannabidiol	CBD-API1706	1
THC/Gehe	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC-Pharm	Cannabidiol	cbd-adi17-002	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-003	3
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API1708	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API1708	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API1804	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API1802	1
Bombastus	Cannabidiol		1
Sanacorp	Cannabidiol		6
THC	Cannabidiol		2
THC Pharm	Cannabidiol		15
thc pharm gmbh	Cannabidiol		3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol		23
THC Pharm/ Sanacorp	Cannabidiol		16
THC Pharm/ THC Pharm	Cannabidiol		2
THC Pharm/ THC Pharm GmbH	Cannabidiol		1
THC Pharma	Cannabidiol		46
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol		2
THC-Pharm	Cannabidiol		12
THC-Pharma	Cannabidiol		8

- 99 517 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 081 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 149
Typ B	0	471	0	112 043
Typ C	0	242	1	99 517

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 % (> 99,8881 %)	99,5885 % (> 98,3539 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estriol	43,18	–
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	55,93	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22412	22412	0,00	43,18
22413	22413	0,00	44,15
22414	22414	0,00	44,24
22415	22415	0,00	44,29
22416	22416	0,00	43,49
23398	22413	2,78	45,46
23399	23465	2,67	46,02

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23464	23464	0,00	46,99
23465	23465	0,00	44,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Capsaicin, natürlich
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20854-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Capsaicin, natürlich	3	6	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*, *natürlich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Capsaicin, natür. ...	1703023	23145	40	20170407*
Euro OTC	Capsaicin, natür. ...	1811009	24331	40	20181207*
Fagron	Capsaicin, natür. ...	13J07-N07	21340	40	AR-15-FG-007151-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	118066-04	21638	60
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	22930	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1806013-01	24186	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1812015	24457	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1903032	24638	40
Fagron	Capsaicin, natürlich	13D12-N01	20854	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	22931	40

- 112214 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Capsaicin, natürlich	1703023-02	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1703023-025346	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1812015-01	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1806013-01	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1401043-02	2
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	13
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1703023-02	1
Fagron	Capsaicin, natürlich	CP-12003	1

- 99739 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30119 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	293	7	112 214
Typ C	0	16	5	99 739

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 %)	97,6667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	76,1905 % (> 61,9048 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*, natürlich in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	14,66	43,33
Cyanocobalamin	26,69	—
Methylcobalamin	31,51	—
Estradiol-Hemihydrat	32,46	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	32,57	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	33,55	—
Prednison	34,76	62,82
Minoxidil	35,43	—
Magnesiumcitrat	39,56	—
Polymyxin-B-sulfat	40,14	—
Nystatin	40,28	—
Glycyrrhizinsäure	40,55	—
L-Glutathion	42,80	—
Colistinsulfat	51,49	—
⋮	⋮	⋮
Triamcinolonacetonid	>50	102,77
Betamethasonvalerat	>50	131,43
Erythromycin	>50	133,74
Dexamethason	>50	134,10
Prednisolon, mikronisiert	>50	136,29
Budesonid, mikronisiert	>50	140,69
Triamcinolon, mikronisiert	>50	193,05
Betamethason, mikronisiert	>50	195,89
Prednicarbat, mikronisiert	>50	208,96
Norethisteronacetat	>50	230,86
Heparin-Natrium	>50	379,12

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*, *natürlich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21340	21340	0,00	16,76
23145	23145	0,00	14,66
24331	24331	0,00	23,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Captopril
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20890-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Captopril	5	3	85

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Captopril	12339610	21064	40	1403227
Caelo	Captopril	15189502	21874	60	AR-15-FG-014855-01
Caelo	Captopril	190118	24546	40	20190312*
Fagron	Captopril	12G25-N08	20890	40	20120814
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921	60	20140317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Captopril	170772	23366	40
Caelo	Captopril	172102	23676	40
Fagron	Captopril	17G21-B02-337989	23588	30
Caelo	Captopril	15189502	21874SI [†]	60
Caelo	Captopril	170772	23366SI	40
Caelo	Captopril	190118	24546SI [†]	40
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921SI [†]	60

- 112204 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 255 Spektren von 104 *Apo-Ident*-Kunden aus 91 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Captopril	17210202	1
Caelo	Captopril	12339602	1
Caelo	Captopril	15189503	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-318894	1
Caelo	Captopril	12339605	4
Caelo	Captopril	12339619	1
Caelo	Captopril	14196904	8
Caelo	Captopril	15189501	6
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	2
Caelo	Captopril	15189511	5
Caelo	Captopril	15189514	6
Caelo	Captopril	15189510	2
Caelo	Captopril	15189515	1
Caelo	Captopril	15189517	5
Caelo	Captopril	15189519	2
Caelo	Captopril	16B26-B01310127	1
Caelo	Captopril	15189524	2
Caelo	Captopril	1519521	1
Caelo	Captopril	17077201	3
Caelo	Captopril	17077202	4
Caelo	Captopril	17077205	1
Caelo	Captopril	17077206	1
Caelo	Captopril	17210202	8
Caelo	Captopril	18058003	1
Caelo	Captopril	18058006	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Captopril	18058005	2
Caelo	Captopril	18058009	1
Caelo	Captopril	19011802	1
Caelo	Captopril	15189509	2
Caelo	Captopril	14B26-B40-320183	1
Caelo	Captopril	12339604	2
Caelo	Captopril	15189512	6
Caelo	Captopril	12G25-N08	2
Caelo	Captopril	5102-14-042	1
Caelo	Captopril	18058002	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	1
Caelo	Captopril	14B26-B40	1
Caelo	Captopril	18058004	4
Caelo	Captopril	14B26-B40-325275	2
Caelo	Captopril	19011801	2
Caelo	Captopril	17210205	9
Caelo	Captopril	14196903	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-291555	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-323267	1
Caelo	Captopril	15189526	2
Caelo	Captopril	17210201	1
Caelo	Captopril	12339616	2
Caelo	Captopril	14196905	3
Caelo	Captopril	14196901	1
Caelo	Captopril	17077209	12
Caelo	Captopril	12339617	1
Caelo	Captopril	15189521	5
Caelo	Captopril	15189525	2
Caelo	Captopril	17077208	8
Caelo	Captopril	17G27-B02	2
Caelo	Captopril	17210204	2
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19011802	1
Caesar&Loretz	Captopril	17210201	1
Cealo/Sanacorp	Captopril	12339617	1
Changzhou Pharmaceutical	Captopril	14B26-B40-321319	1
Euro OTC	Captopril	15189507	3
Euro OTC	Captopril	14B26-B40-320183	1
Euroct/Gehe	Captopril	14B26-B40-320183	1
Euro OTC	Captopril	17210204	1
Fagron	Captopril	12K16-N04	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291555	3
Fagron	Captopril	14B26-B01-291557	5
Fagron	Captopril	14B26-B01	6
Fagron	Captopril	14B26-B01_2911557	1
Fagron	Captopril	80616-6	1
Fagron	Captopril	14B26-W0129-1557	1
Fagron	Captopril	14B26B01	1
Fagron	Captopril	EC140101	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-314460	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-316257	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-320183	5
Fagron	Captopril	700766	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-302337	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-325275	3
Fagron	Captopril	17g27-b02-337989	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-323267	3
Fagron	Captopril	14B26-B01-302338	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-340798	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-346203	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-356147	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	17G27-B02-350997	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291556	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-321319	4
Fagron	Captopril	17G27-B02-337989	3
Fagron	Captopril	12K-16N04	1
Fagron	Captopril	14196902	1
Fagron	Captopril	14B26-B01_302338	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-310127	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-352730	2
Fagron	Captopril	17G-B02-352730	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-310127	2
GEHE	Captopril	17210203	1
GEHE	Captopril	17077209	1
Caelo	Captopril	14B26-B01-291557	1
Hedinger	Captopril	14B26-B40	2
Herstellung	Captopril	12339607	1
Klosterring	Captopril	17G27-B02-340471	1
Caelo	Captopril	1805005	1
L12	Captopril	17077202	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-318894	5
Phonix	Captopril	14B26-B01	1
Sonnenberg-Apotheke	Captopril	14B26-B01-291557	2
THC Pharma	Captopril	18058002	1
Caelo	Captopril	12F29-N04	1
Caelo	Captopril	12339610	2
Caelo	Captopril	15189502	1
Fagron	Captopril	12G25-N08	2
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	1
	Captopril		1

- 99 505 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 038 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 429
Typ B	0	310	0	112 204
Typ C	0	250	5	99 505

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 % (> 99,8881 %)	98,0392 % (> 96,8627 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ofloxacin	21,01	—
Estriol	45,21	—
Pilocarpinhydrochlorid	49,21	—
Tretinoin	65,42	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20890	21064	2,05	37,97
21064	21064	0,00	37,01
24546	24546	0,00	37,40
21874	21874	0,00	35,59
21921	21874	6,88	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Carbomer 35000 / 50000**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20548-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Carbomer 35000 / 50000	10	11	112

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Carbomer 35000 /...	14057903	21557	60	20140228
Caelo	Carbomer 35000 /...	162530	22759	40	20161011*
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*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1610024	22852	40	20161102*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 209 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	172520	23621	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	173614	23783	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	180924	24250	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	183074	24543	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	190245	24565	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012	23139	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015	23534	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044	23959	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1810019	24315	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1903007	24468	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1908029	24858	40

- 112074 Spektren aus insgesamt 2284 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 374 Spektren von 226 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 111 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance H.	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015709	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307406	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351623	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11307511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274908	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274912	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2913M1232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	28111310	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	31631293	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016208	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015703	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101807	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1510801	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	154390002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253004	9
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11676321	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1081702	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092401	17
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092406	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	9011903	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307408	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186203	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253009	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186201	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307403	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274914	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186205	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149910	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274907	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194507	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2215M-01232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257401	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253001	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274910	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274916	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194501	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194503	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101802	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253007	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253014	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092411	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149906	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17053182	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	181016184	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18049304	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092405	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439003	10
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015702	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101801	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101810	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253005	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17361403	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307401	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092412	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194505	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194512	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149904	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101809	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439002	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17146501	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17361402	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092408	3
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	19024501	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18092401	1
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Carbomer 35000 / 50000	15439003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	1
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	1
Euro	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-02	4
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	130800601	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	102026590	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	7
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	151210-02	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	7
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	15
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	12052014A	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000101	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	120202001	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1810019-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1202020-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253014	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	41(1810019-01)	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1903007-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101616773	2
Euro/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Euro/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	161002401	1
Euro/Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	13
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101217279	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012-01	1
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Fischer/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Gatt-Koller	Carbomer 35000 / 50000	1800201	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	13194505	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
GEHE	Carbomer 35000 / 50000	18092405	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092402	4
Hepart AG	Carbomer 35000 / 50000	12274916	1
Ichthyol/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Jenne	Carbomer 35000 / 50000	18049301	1
L10/apo-ident	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	1
L30	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	1
L30	Carbomer 35000 / 50000	1801044-01	2
Noweda	Carbomer 35000 / 50000	16253012	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	4311027-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	2
Phoenix 16.04.2014	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016209	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253012	5
Rezepturlager - Verläng...	Carbomer 35000 / 50000	115/14	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	6/AKD13	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	160702801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351618	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162375	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162530	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057902	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000		1
Nachtestung	Carbomer 35000 / 50000		1

- 99 386 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 009 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 209
Typ B	0	440	0	112 074
Typ C	0	360	14	99 386

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 % (> 99,8881 %)	96,2567 % (> 95,4545 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Glutathion	21,46	—
Magnesiumcitrat	53,35	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22759	22759	0,00	23,25
20978	20978	0,00	34,09
20979	20979	0,00	35,22
21354	22548	3,10	32,46
21557	22548	4,23	31,78
21561	22548	3,16	33,88
22250	22250	0,00	37,49
22686	22686	0,00	34,83
22852	22852	0,00	35,99
22548	22548	0,00	35,20

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20866-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	9	2	37

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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...	13D22-N02	20892	40	1401187
Fagron	Carmellose-Natri...	18E15-B04-354617	24868	40	20180620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.

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

- 108 289 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062304	23519	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	172446	23623	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 67 Spektren von 35 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104813	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104802	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12255708	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354414	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	28051402	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	14149806	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	14029201	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15123909	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062304	4
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062303	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17052304	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062307	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062309	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	25041805	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354408	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17348601	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104813	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13G19-N02	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15123908	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	1315Q-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17348606	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	11124211	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13299302	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15123901	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15123912	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17348605	1
Caesar & Loretz GmbH	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062307	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15G03-B02-321790	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45...	16G05-B05-329314	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17C20-B07-337104	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17K06-B03-345975	1
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15G03-Bo2-312862	1
Gehe	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062307	1
GEHE	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062307	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104810	3
Gehe 06.10.14	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13299312	1
Gutenberg-Apotheke	Carmellose-Natrium (400 / 45...	4811E-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	16171402	3
Noweda	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354401	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354416	3
Sanacorp	Carmellose-Natrium (400 / 45...	AKD6	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104807	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	14029211	1
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13D22-N02	1

- 99 693 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 089 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 289
Typ B	0	79	1	112 434
Typ C	0	66	1	99 693

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 % (> 99,9893 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,5075 % (> 94,0299 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	33,85	—
SyrSpend [®] SF Alka	37,53	—
Menthol	37,90	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	39,61	—
Trometamol	46,11	—
Heparin-Natrium	51,57	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20866	20866	0,00	49,47
21432	20866	6,94	51,21
23187	23187	0,00	46,88
20892	20892	0,00	45,94

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24039	24039	0,00	37,90
22645	22645	0,00	35,44
20872	20872	0,00	48,23
21382	20872	6,90	47,49
24868	20892	14,51	50,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cellulose, mikrokristallin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20708-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Cellulosum microcristallinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cellulose, mikrokristallin	6	5	27

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Cellulose, mikrokristallin	
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1201004-01	20728	40	20120201
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...	12C23-N06	20708	70	1403080
Fagron	Cellulose, mikro...	16B24-B11-323324	22896	40	20160311

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 51 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apo-ident.	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	1
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	2
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	160402901	1
EuRho	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	121103701	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1811011-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	6
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150702201	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-01	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	135010001	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150722-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	160704201	1
Euro/Noweda	Cellulose, mikrokristallin	1410002-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	700204	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1410002-01	4
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	13A03-N01	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	15C03-B06-305242	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-331463	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-340541	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	9K10-N10	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17/04-B50	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	2013M-01350	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17I04-B50-351755	1
Koisser	Cellulose, mikrokristallin	E0790	1
Phnoix	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	1
Phoenix	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	2

- 99 709 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 098 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	108 349
Typ B	0	199	1	112 314
Typ C	0	51	0	99 709

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 %)	99,5000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Reisstärke	40,63	—
SyrSpend [®] SF Alka	42,38	—
Maisstärke	59,92	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20708	20708	0,00	56,11
20728	20708	3,21	55,70
21080	20708	3,46	54,27
21085	20708	3,44	54,10
21857	21857	0,00	59,50
22896	21857	2,32	56,73
22559	22559	0,00	62,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cetylstearylalkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20738-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cetylalkohol	5	2	43
Cetylstearylalkohol	3	3	103
Emulgade® 1000 NI	4	1	8
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	8	6	153

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Cetylalkohol	
Cetylstearylalkohol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Cetylstearylalkohol	
Cetylalkohol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	
Cetylstearylalkohol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Cetylalkohol	13096901	20896	40	1405179
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21318	40	20130925
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435	60	20130925
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266	60	AR-16-FG-008835-01
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
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21314	40	20140226

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21442	60	20140226
Caelo	Cetylstearylalko...	17049205	23725	40	20170302
Fagron	Cetylstearylalko...	13C13-N13	20968	40	1402265
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055001	21381	40	20140225
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277504	22390	40	20150828
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738	40	20120905
Fagron	Emulgade® 1000 NI	13C05-B40-289262	21054	40	1408003
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21319	30	1506057
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21434	60	20130816
Caelo	Emulgierender Ce...	14322505	21830	60	20141031
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*
Euro OTC	Emulgierender Ce...	1510043	21998	60	20151124*
Euro OTC	Emulgierender Ce...	1504010-01	22264	60	20150423
Fagron	Emulgierender Ce...	13L17-B05	21279	40	1505070
Fagron	Emulgierender Ce...	16I13-B01-326511	23022	40	20161024

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 107 259 Spektren aus insgesamt 1892 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 einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylalkohol	170473	23068	40
Caelo	Cetylalkohol	173155	23973	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	170492	23097	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	172979	23819	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	190552	24721	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22395	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	171980	23575	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	180180	24033	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1604013	22540	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1701031	22999	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1705001	23381	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1711001	23737	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22396	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22397	40

- 111954 Spektren aus insgesamt 2283 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.

- 771 Spektren von 287 *Apo-Ident*-Kunden aus 266 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 253 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Cetylalkohol	17321603	1
Caelo	Cetylalkohol	12018605	2
Caelo	Cetylalkohol	11320702	2
Caelo	Cetylalkohol	11153405	1
Caelo	Cetylalkohol	20250112-1	1
Caelo	Cetylalkohol	12271103	5
Caelo	Cetylalkohol	12338604	6
Caelo	Cetylalkohol	1212E-01076	1
Caelo	Cetylalkohol	1112013B	1
Caelo	Cetylalkohol	13096904	2
Caelo	Cetylalkohol	1523316	1
Caelo	Cetylalkohol	16335807	6
Caelo	Cetylalkohol	17047307	6
Caelo	Cetylalkohol	28101701	1
Caelo	Cetylalkohol	17234902	1
Caelo	Cetylalkohol	17234903	1
Caelo	Cetylalkohol	7071807	1
Caelo	Cetylalkohol	18237701	4
Caelo	Cetylalkohol	14349101	14
Caelo	Cetylalkohol	13210504	9
Caelo	Cetylalkohol	14262204	5
Caelo	Cetylalkohol	15323316	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylalkohol	16106307	3
Caelo	Cetylalkohol	19012504	1
Caelo	Cetylalkohol	15323311	8
Caelo	Cetylalkohol	17321612	6
Caelo	Cetylalkohol	18153102	7
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	18153102	1
EuRho	Cetylalkohol	1206020-01	1
EuRho Anzag ek:3,47EUR	Cetylalkohol	110505501	1
Euro OTC	Cetylalkohol	150818C	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1105055-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1206020-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1211002-01	2
Fagron	Cetylalkohol	12A-02N12	1
Fagron	Cetylalkohol	17321612	1
Finze	Cetylalkohol	10321703	1
Gatt-Koller	Cetylalkohol	1690/06162416	1
Kehr	Cetylalkohol	17047303	1
Fagron	Cetylalkohol	18A23-B04-349155	1
Caelo	Cetylalkohol	16335802	7
Caelo	Cetylalkohol	15323308	1
Caelo	Cetylalkohol	16335805	1
Phonix	Cetylalkohol	13210504	1
Phönix	Cetylalkohol	13096901	1
Caelo	Cetylalkohol	17047306	3
Sanacorpaelo /Sanacorp	Cetylalkohol	1AKS11	1
ahd/lamotte	Cetylstearylalkohol	13210504	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054508	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	11162305	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12021304	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14061317	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018305	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	1314405	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13206206	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	14215007	6
Caelo	Cetylstearylalkohol	160914	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	8041708	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16230603	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	16048812	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13-B01-327355	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321603	10
Caelo	Cetylstearylalkohol	18A23-B04	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	171215CSA/15272717	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321303	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272717	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272702	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018306	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17049209	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	18018001	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346202	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17D28-B06-334609	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	18248502	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12025301	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346201	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272709	6
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321305	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	17056806	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. ...	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	2911E-01077	2
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	15272705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo	Cetylstearylalkohol	19012504	1
Cealo/Alliance Healthcare	Cetylstearylalkohol	18291403	1
Ebert-Jacobi	Cetylstearylalkohol	16230603	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	20270912-2	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	150401001	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	17050001-01	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1204015-01	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1107035-01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11f30-n11	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12g02-n04	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	10F17-N02	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11E17-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12E30-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	12/17-N05	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12K22-N03	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	14346201	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	17F21-B01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	18A23-B04	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	14G31-B03-297611	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	7886542	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	3414E-01078	1
Gatt-Koller	Cetylstearylalkohol	1803965	1
Gehe	Cetylstearylalkohol	15272717	1
Gehe	Cetylstearylalkohol	15272713	1
Herba	Cetylstearylalkohol	KNC1133J18	1
Noweda	Cetylstearylalkohol	12065709	1
Phoenix	Cetylstearylalkohol	14322505	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	575778	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	13206206	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	1
AHD	Emulgade® 1000 NI	8073743	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15113703	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277501	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080407	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277505	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16348101	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080403	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055002	1
A.H.D.	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	2
ALH	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	1
Alliance Health 24.07.2...	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289805	1
alliance health. 05.05....	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	1
Anzag	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02N04	1
Audor Pharma	Emulgierender Cetylstearylal...	16238602	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	308514	3
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	288691	3
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	295148	2
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	303935	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	18003437	3
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	300132	5
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	265360	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	278418	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	18003404	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	19002555	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	25051201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18081201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12065709	7
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12229402	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291103	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144104	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	24101305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144105	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	2011404	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	23091402	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-305612	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233008	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14158202	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	5011505	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322502	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233006	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	31032015B	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	23051503	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090703	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271403	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271402	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15385606	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144103	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271408	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16119604	11
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	608/10072017	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15071704	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	9170717	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17198003	18
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17198002	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	29091803	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18291404	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291101	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331407	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	Unbekannt	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18018005	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18291407	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233002	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13352102	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16I13-B01-327864	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090701	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18018006	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14158201	11
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	303935	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	19185702	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16119607	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18003404	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17261702	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289806	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271410	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17056802	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144107	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15385602	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322506	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12134203	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	19032014B	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271407	7
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17261701	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11009204	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12231402	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14156201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B99-307062	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16238607	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15789271	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17139201	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331402	6
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16238604	2
Caecolo	Emulgierender Cetylstearylal...	17056807	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	13233008	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	16119604	3
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	17132001	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	18018005	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	18248502	2
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	18291403	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	12065703	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal...	14158201	1
Caesar&Loretz/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	1
Caesar/Lorenz	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	11343405	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	12065707	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1404019-01	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	15271403	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	150410-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1305035-01	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1404019-03	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1604013-02	4
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	10836573	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1705001-01	7
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1510043-01	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1212019-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	1
Euro/Gehe	Emulgierender Cetylstearylal...	150401-01	1
Euroh/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	1504010-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1404019-02	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1711001-02	3
Fagro	Emulgierender Cetylstearylal...	5211Q-01078	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02-N04	12
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12C30-N01	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	20260712-2	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	8256792	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289805	7
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11499002	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-305612	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15D24-B02-311993	9
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-320384	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	161006CSA	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-323025	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15789271	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16I13-B01	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17D28-B06	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17D28-B06-338141	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16990201	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17F21-B01-344775	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	18A23-B04-352987	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	18A23-B04-355659	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17894959	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16I13-B01_326511	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15D24-B02-308261	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-294999	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17028-B06-334609	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B00-307062	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-318218	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16/13-B01-327355	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17F21-B01-341021	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13I06-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	9
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15D24-B02	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16/13-Bo1-327864	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12J29-N04	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17B05289805	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11L22-N09	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17D28-B06-334609	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B99-307062	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	171216CAE/0016830715	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	8
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289806	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	3013M-01078	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	2215I-01078	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	9652865	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	18003401	1
fragron	Emulgierender Cetylstearylal...	16113-b01-326511	1
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	1
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal...	1701031-01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12602-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090706	3
Henry Lamotte / Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	300132	1
Kehr	Emulgierender Cetylstearylal...	18003404	1
Klenk	Emulgierender Cetylstearylal...	16238607	1
Krieger	Emulgierender Cetylstearylal...	1711001-01	1
L12	Emulgierender Cetylstearylal...	17056806	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	13144104	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	13065576	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17056806	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17132001	6
Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal...	17D28-B06-338141	1
Phoenix 26.11.12	Emulgierender Cetylstearylal...	13144105	1
PHOENIX am07.04.2014	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal...	1323305	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B99-307062	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1701031-01	3
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	12J29-N04	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	4
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	13I06-N04	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	15090701	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12C30-N01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	25/AKD1	1
Taoasis	Emulgierender Cetylstearylal...	303935	2
Caelo	Cetylalkohol	15323301	7
Caelo	Cetylalkohol	13096901	5
Caelo	Cetylalkohol	13286502	5
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	14322505	10
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1504010-01	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI		2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	12

- 98 989 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 862 Chargen von 700 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1410	0	107 259
Typ B	0	554	6	111 954
Typ C	0	767	4	98 989

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 % (> 99,8881 %)	99,4812 % (> 99,0921 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nichtionische emulgierende Alkohole	18,62	—
Menthol	45,59	—
Glycerolmonostearat 40-55%	47,60	—
Glycerolmonostearat 60	48,76	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,02	41,82
21381	21054	6,71	31,99
21054	21054	0,00	29,59
20968	20968	0,00	42,42
21314	21998	8,73	41,95
21442	22334	8,73	41,89
23725	20968	8,68	42,10
20896	20896	0,00	40,47
21318	20896	20,41	40,22
21435	20896	16,93	40,12
22611	22401	19,15	39,05
20738	21054	3,63	32,84
22266	22266	0,00	39,26
22398	22398	0,00	39,31
22399	22399	0,00	39,41
22400	22400	0,00	39,21
22401	22401	0,00	39,23
22402	22402	0,00	39,24
22403	22403	0,00	40,09
21279	21279	0,00	45,69
21319	21319	0,00	46,83
21434	22334	1,56	46,00
21830	21998	1,60	46,08
21998	21998	0,00	47,56
22264	22334	0,90	45,81
22331	22331	0,00	45,94
22332	22332	0,00	45,14
22333	22333	0,00	46,14
22334	22334	0,00	45,96
23022	22334	1,97	46,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinidinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20819-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinidinsulfat; Chinidini sulfas; Chinidinsulfat-Dihydrat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chinidinsulfat	3	2	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chinidinsulfat	12L04-N10	20819	40	AR-14-FG-013249-01
Fagron	Chinidinsulfat	12J16-B03	21217	39	1412323
Fagron	Chinidinsulfat	14I04-B09-304357	21810	60	AR-15-FG-015409-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 530 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chinidinsulfat	16A06-B04-324954	22970	40
Fagron	Chinidinsulfat	18B01-B08-350965	24181	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chinidinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
buchler GmbH	Chinidinsulfat	16a06-b04-340797	1
Fagron	Chinidinsulfat	13G08-N02	1

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinidinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108530
Typ B	0	80	0	112434
Typ C	0	2	0	99758

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird 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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ergotamintartrat	44,99	–
Chininsulfat	47,69	–
Dequaliniumchlorid	55,02	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	45,30
21217	21217	0,00	44,99
21810	21810	0,00	45,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	23186-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chinindihydrochlorid	2	2	0

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Chinindihydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 589 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23185	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	162696	23358	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23186	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 589
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinhydrogentartrat	53,41	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23636	23636	0,00	71,71
23655	23655	0,00	70,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chininhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20547-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chininhydrochlorid	4	3	9

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Chininhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	22309	60	20151105
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	23577	40	1802260
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	21235	30	20130809
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	21809	60	AR-15-FG-015410-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 479 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chininhydrochlorid	180226	24022	40
Fagron	Chininhydrochlorid	15A20-B03-319027	23573	40
Fagron	Chininhydrochlorid	16K01-B05-340171	23920	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininhydrochlorid	18022604	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316604	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283305	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316605	1
Caelo	Chininhydrochlorid	13D24-N06	1
Fagron	Chininhydrochlorid	10N129B	1
Gatt-Koller	Chininhydrochlorid	3500/08103810	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316611	1
Caelo	Chininhydrochlorid	153776201	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	1
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	1

- 99 749 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 479
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	11	0	99 749

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chininsulfat	16,31	77,84
Dequaliniumchlorid	53,90	–
⋮	⋮	⋮
Estriol	>50	127,17
Progesteron, mikronisiert	>50	400,74
Alfatradiol	>50	414,75
Spironolacton	>50	442,03
Pregnenolon	>50	463,02
Testosteronpropionat	>50	627,70

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21809	21809	0,00	17,55
22309	23577	1,41	16,31
21235	23577	5,94	20,22
23577	23577	0,00	16,36

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chininsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21057-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininsulfat; Chinini sulfas; Chininsulfat Dihydrat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chininsulfat	4	2	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chininsulfat	13024604	21429	60	AR-16-FG-005472-01
Caelo	Chininsulfat	15230005	22959	40	20150729
Fagron	Chininsulfat	13J23-N03	21057	40	1404401
Fagron	Chininsulfat	14B27-B01	21277	40	AR-16-FG-009455-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chininsulfat	170616	23281	40
Caelo	Chininsulfat	180630	24032	40
Caelo	Chininsulfat	170616	23316	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininsulfat	15B06B03304359	1
Gatt-Koller	Chininsulfat	1803149	4
Gatt-Koller	Chininsulfat	1801042	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat	4928/11132214	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat	2503/07143314	1
KÖGL	Chininsulfat	1901102	1

- 99 751 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 120 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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* 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* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 489
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	9	0	99 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird 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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chininhydrochlorid	16,52	69,01
Scopolaminhydrobromid	52,04	–
⋮	⋮	⋮
Estriol	>50	136,12
Alfatriadiol	>50	347,17
Progesteron, mikronisiert	>50	378,30
Spironolacton	>50	417,48
Pregnenolon	>50	484,28
Testosteronpropionat	>50	527,94

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,95	17,66
21429	21429	0,00	17,30
21057	21057	0,00	16,99
21277	21277	0,00	16,52

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

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinolingelb
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20456-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chinolingelb	4	3	41

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinolingelb	16050101	23401	40
Caelo	Chinolingelb	190734	24555	40
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731	60
Caelo	Chinolingelb	172277	23685	30
Caelo	Chinolingelb	190734	24725	40

- 112304 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 82 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb	11089606	1
Caelo	Chinolingelb	12042002	3
Caelo	Chinolingelb	20301211-6	1
Caelo	Chinolingelb	713E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	11089608	1
Caelo	Chinolingelb	12042004	1
Caelo	Chinolingelb	14363207	1
Caelo	Chinolingelb	15276802	1
Caelo	Chinolingelb	15276801	2
Caelo	Chinolingelb	16050101	5
Caelo	Chinolingelb	17034104	6
Caelo	Chinolingelb	118E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	12051810	1
Caelo	Chinolingelb	17227701	5
Caelo	Chinolingelb	17227703	4
Caelo	Chinolingelb	17227702	1
Caelo	Chinolingelb	17227706	2
Caelo	Chinolingelb	19073401	1
Caelo	Chinolingelb	17227705	1
Caelo	Chinolingelb	14274305	1
Caelo	Chinolingelb	16050106	3
Caelo	Chinolingelb	11089610	1
Caelo	Chinolingelb	14363202	4
Caelo	Chinolingelb	12042007	3
Caelo	Chinolingelb	13109109	1
Caelo	Chinolingelb	15276803	2
Caelo	Chinolingelb	15276804	2
Caelo	Chinolingelb	16050108	1
Caelo	Chinolingelb	13109102	2
Caelo	Chinolingelb	14274309	1
Caelo	Chinolingelb	14049401	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb	17034102	5
Fagron	Chinolingelb	12B08-N08	1
Fagron	Chinolingelb	9878	1
Fagron	Chinolingelb	11F30-N04	1
Fagron	Chinolingelb	11K08-N01	2
Fagron	Chinolingelb	12E24-N05	1
Fagron	Chinolingelb	14D18-B02-295783	1
Fagron	Chinolingelb	12L11-N07	1
Fagron	Chinolingelb	100427	1
Klosterring	Chinolingelb	17227706	1
PHOENIX	Chinolingelb	12042004	1
phönix	Chinolingelb	15276803	1
sanacorp	Chinolingelb	3214M-03146	1
Caelo	Chinolingelb	12042010	1
Caelo	Chinolingelb	17034101	1

- 99 678 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 083 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 509
Typ B	0	180	30	112 304
Typ C	0	47	35	99 678

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 %)	85,7143 % (> 84,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	57,3171 % (> 53,6585 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Saccharin-Natrium	52,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23400	23400	0,00	60,76
20922	21305	8,15	83,50
21305	21305	0,00	82,08
24812	24812	0,00	89,58

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20573-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	4	1	20

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221809	23563	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bomb/Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Bombastus	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	7051305	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147701	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147714	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403506	12
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071101	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281601	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071106	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147708	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221809	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	9106304	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403513	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221807	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221811	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	11
Dermäpharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	50
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	43
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	1470804	1
Dermopharm AG/Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
dermopharm/Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Ebert-Jacobi	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	3
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	3
GEHE	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	1
Geilenkirchen/Dermopham	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Mibe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Mibe/Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2812U03423	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Pharmachen	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
phönix	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	4
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
sanacorp	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
siehe Protokoll	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Stumpf	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	7
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	4

- 99 565 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	108 449
Typ B	0	40	0	112 435
Typ C	0	126	69	99 552

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 % (> 99,8880 %)	64,6154 % (> 63,0769 %)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Eosin gelblich	64,07	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22606	22626	2,72	82,03
22607	22626	2,57	81,67
20983	20983	0,00	73,36
21430	22626	11,44	85,73
22626	22626	0,00	82,18

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chloralhydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20322-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chloralhydrat	5	6	96

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Chloralhydrat	13213311	21309	40	20130712
Caelo	Chloralhydrat	15448318	22963	40	1704462
Caelo	Chloralhydrat	16355802	23094	40	20170112
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	21231	40	20130626
Fagron	Chloralhydrat	17E05-B05-335580	23572	40	20170623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	154483	23355	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	172506	23646	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23678	40
Caelo	Chloralhydrat	190914	24556	40
Caelo	Chloralhydrat	192361	24882	40
Caelo	Chloralhydrat	192872	24891	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23815	40

- 112234 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 324 Spektren von 154 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 96 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Chloralhydrat	17346301	1
Caelo	Chloralhydrat	14038311	4
Caelo	Chloralhydrat	17314322	2
Caelo	Chloralhydrat	12017512	1
Caelo	Chloralhydrat	12017503	1
Caelo	Chloralhydrat	14101307	1
Caelo	Chloralhydrat	13002425	2
Caelo	Chloralhydrat	25021401	1
Caelo	Chloralhydrat	14038306	1
Caelo	Chloralhydrat	1403815	1
Caelo	Chloralhydrat	14218701	1
Caelo	Chloralhydrat	14218704	3
Caelo	Chloralhydrat	3121403	1
Caelo	Chloralhydrat	17121402	1
Caelo	Chloralhydrat	14218710	1
Caelo	Chloralhydrat	14218714	4
Caelo	Chloralhydrat	14218712	1
Caelo	Chloralhydrat	14218720	1
Caelo	Chloralhydrat	15083703	8
Caelo	Chloralhydrat	15083704	1
Caelo	Chloralhydrat	15166503	4
Caelo	Chloralhydrat	15166505	5
Caelo	Chloralhydrat	15163901	1
Caelo	Chloralhydrat	15166507	10
Caelo	Chloralhydrat	15166513	2
Caelo	Chloralhydrat	160906C	1
Caelo	Chloralhydrat	15448304	2
Caelo	Chloralhydrat	15448307	5
Caelo	Chloralhydrat	16248703	1
Caelo	Chloralhydrat	15448313	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	15448315	5
Caelo	Chloralhydrat	15448314	6
Caelo	Chloralhydrat	6051703	1
Caelo	Chloralhydrat	16355803	1
Caelo	Chloralhydrat	16355804	2
Caelo	Chloralhydrat	15448325	2
Caelo	Chloralhydrat	17247702	10
Caelo	Chloralhydrat	17250601	7
Caelo	Chloralhydrat	16355811	1
Caelo	Chloralhydrat	17346302	10
Caelo	Chloralhydrat	30081807	1
Caelo	Chloralhydrat	17346307	5
Caelo	Chloralhydrat	17346311	1
Caelo	Chloralhydrat	17314318	1
Caelo	Chloralhydrat	17346310	3
Caelo	Chloralhydrat	15448322	5
Caelo	Chloralhydrat	14038301	2
Caelo	Chloralhydrat	15448310	1
Caelo	Chloralhydrat	17346301	11
Caelo	Chloralhydrat	173463021	1
Caelo	Chloralhydrat	14218709	5
Caelo	Chloralhydrat	17520601	1
Caelo	Chloralhydrat	15448324	7
Caelo	Chloralhydrat	17550601	1
Caelo	Chloralhydrat	18054001	1
Caelo	Chloralhydrat	17346306	20
Caelo	Chloralhydrat	15083701	1
Caelo	Chloralhydrat	13d22-n11	1
Caelo	Chloralhydrat	15166506	6
Caelo	Chloralhydrat	19091408	1
Caelo	Chloralhydrat	17314301	3
Caelo	Chloralhydrat	14218719	4
Caelo	Chloralhydrat	15083705	1
Caelo	Chloralhydrat	15448312	9
Caelo	Chloralhydrat	15448320	4
Caelo	Chloralhydrat	17247704	5
Caelo	Chloralhydrat	15448326	7
Caelo	Chloralhydrat	14218705	3
Caelo	Chloralhydrat	15166502	3
Caelo	Chloralhydrat	15448306	7
Caelo	Chloralhydrat	15448321	4
Caelo	Chloralhydrat	17346303	5
Caelo	Chloralhydrat	14218713	1
Caelo	Chloralhydrat	17346309	3
Caelo	Chloralhydrat	15448303	3
Caelo	Chloralhydrat	15166508	5
Caelo	Chloralhydrat	17314312	1
Caesar	Chloralhydrat	15166501	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314319	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314317	1
Caesar/Phoenix	Chloralhydrat	17250601	1
Cealo/ Alliance	Chloralhydrat	17247702	1
Ebert KKH 10.10.16	Chloralhydrat	15448308	1
Euro OTC	Chloralhydrat	16122001	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06_N08	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N08	6
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	1
Fagron	Chloralhydrat	11D13-N07	1
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N08	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N070631/786	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N8	1
Fagron	Chloralhydrat	13D22-N11	1
Fagron	Chloralhydrat	13K05-B13	1
Fagron	Chloralhydrat	14218710	1
Fagron	Chloralhydrat	14218712	1
Fagron	Chloralhydrat	160609/1	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080101/1612	1
Fagron	Chloralhydrat	15166505	1
Gehe	Chloralhydrat	15448326	1
GEHE	Chloralhydrat	15448312	1
Caelo	Chloralhydrat	15166501	2
Ichthyol	Chloralhydrat	15448314	1
Ichthyol GmBH	Chloralhydrat	13002425	2
Kehr	Chloralhydrat	17346302	1
L12	Chloralhydrat	17346301	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080160/161	1
Fagron	Chloralhydrat	17346301	1
Noweda29.04.2015	Chloralhydrat	15083701	2
Caelo	Chloralhydrat	12017518	1
Phönix Gotha	Chloralhydrat	13F06-N07	2
Phönix Gotha	Chloralhydrat	14038302	1
Sanacorp	Chloralhydrat	12H06-N08	3
Sanacorp	Chloralhydrat	14218705	1
Sanacorp	Chloralhydrat	17346301	1
Sanacorp	Chloralhydrat	17346306	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M05	1
Caelo	Chloralhydrat	15448318	7
Caelo	Chloralhydrat	13213311	1
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	2

- 99 436 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 026 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	319	5	99 436

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 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,4568 % (> 97,5309 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumtetraborat	39,73	—
Levothyroxin-Natrium	48,26	—
SyrSpend® SF pH4	54,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,31	46,45
21309	22963	5,61	46,56
22963	22963	0,00	47,33
23094	22963	4,11	46,50
23572	22963	3,36	46,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chloramphenicol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20097-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chloramphenicol	10	7	223

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Chloramphenicol	11370716	20787	40	20120202
Caelo	Chloramphenicol	12248507	20807	40	20120831
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701	60	1509287
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988	60	20150115
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20813	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20815	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752	60	20140903
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367	45	20160309*
Fagron	Chloramphenicol	11F20-N05	20777	120	1412249
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	20822	40	20130125
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910	60	20140513

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 107 984 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	15358906	22961	40
Caelo	Chloramphenicol	162786	23353	40
Caelo	Chloramphenicol	180178	24049	40
Caelo	Chloramphenicol	192260	24892	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	23392	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028	24625	40
Fagron	Chloramphenicol	16112-B07-327124	22962	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1247 Spektren von 428 *Apo-Ident*-Kunden aus 237 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 221 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	1704021-01	7
AHD	Chloramphenicol	12248507	1
AHD	Chloramphenicol	12248509	1
AHD	Chloramphenicol	13080904	1
AHD	Chloramphenicol	14346912	1
AHD	Chloramphenicol	18017807	1
AHDE 20.08.15	Chloramphenicol	DY00912128	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00914151	1
Euro OTC	Chloramphenicol	15358906	1
Alliance 15.04.2015 Ek ...	Chloramphenicol	1407043-01	1
Alliance Health	Chloramphenicol	1209019-02	1
anzag	Chloramphenicol	15358907	1
Anzag	Chloramphenicol	1302024-01	1
Anzag	Chloramphenicol	1308017-02	1
Anzag	Chloramphenicol	14346924	2
ANZAG	Chloramphenicol	1308017-02	1
Anzag 03.04.13 ek: 3,18EUR	Chloramphenicol	12248501	1
Anzag ek:2.98EUR 25.08.12	Chloramphenicol	11370711	1
Bombastus	Chloramphenicol	1308017-01	1
Bombastus	Chloramphenicol	1602002-03	1
Bombastus	Chloramphenicol	1704021-01	1
Caelo	Chloramphenicol	13080303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	10341717	1
Caelo	Chloramphenicol	12072606	1
Caelo	Chloramphenicol	11370703	2
Caelo	Chloramphenicol	10341703	1
Caelo	Chloramphenicol	11370711	10
Caelo	Chloramphenicol	1137070	1
Caelo	Chloramphenicol	12G02-N01	2
Caelo	Chloramphenicol	4712Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	11370713	3
Caelo	Chloramphenicol	11370712	4
Caelo	Chloramphenicol	10341711	2
Caelo	Chloramphenicol	10341707	1
Caelo	Chloramphenicol	12g02n01	1
Caelo	Chloramphenicol	11370717	2
Caelo	Chloramphenicol	12248506	8
Caelo	Chloramphenicol	12248505	2
Caelo	Chloramphenicol	310311	1
Caelo	Chloramphenicol	1302024-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1302024-02	2
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02	1
Caelo	Chloramphenicol	28011401	1
Caelo	Chloramphenicol	20102012J1	1
Caelo	Chloramphenicol	11031402	1
Caelo	Chloramphenicol	13080903	8
Caelo	Chloramphenicol	13080904	5
Caelo	Chloramphenicol	DY130525	2
Caelo	Chloramphenicol	140704301	2
Caelo	Chloramphenicol	13080923	11
Caelo	Chloramphenicol	13080918	2
Caelo	Chloramphenicol	13080917	4
Caelo	Chloramphenicol	13080921	2
Caelo	Chloramphenicol	14346901	2
Caelo	Chloramphenicol	14346904	4
Caelo	Chloramphenicol	14346907	8
Caelo	Chloramphenicol	14346903	1
Caelo	Chloramphenicol	14346912	3
Caelo	Chloramphenicol	14346910	12
Caelo	Chloramphenicol	14346913	8
Caelo	Chloramphenicol	14346911	21
Caelo	Chloramphenicol	14356910	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-1	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-2	1
Caelo	Chloramphenicol	14246917	1
Caelo	Chloramphenicol	3081602	1
Caelo	Chloramphenicol	1602002-01	4
Caelo	Chloramphenicol	14346914	3
Caelo	Chloramphenicol	150528C	1
Caelo	Chloramphenicol	15358903	3
Caelo	Chloramphenicol	1602002-02	2
Caelo	Chloramphenicol	15358906	10
Caelo	Chloramphenicol	160200201	1
Caelo	Chloramphenicol	153589	1
Caelo	Chloramphenicol	17A23-B08-337138	1
Caelo	Chloramphenicol	16278610	1
Caelo	Chloramphenicol	1704021-02	2
Caelo	Chloramphenicol	17343803	14
Caelo	Chloramphenicol	1704021-03	1
Caelo	Chloramphenicol	18017804	2
Caelo	Chloramphenicol	18017811	4
Caelo	Chloramphenicol	8017811	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	1502036-01	2
Caelo	Chloramphenicol	150203603	1
Caelo	Chloramphenicol	18017810	2
Caelo	Chloramphenicol	1137714	1
Caelo	Chloramphenicol	1137004	1
Caelo	Chloramphenicol	12248520	7
Caelo	Chloramphenicol	16278608	8
Caelo	Chloramphenicol	1627898	1
Caelo	Chloramphenicol	15358905	20
Caelo	Chloramphenicol	11370706	3
Caelo	Chloramphenicol	16278602	3
Caelo	Chloramphenicol	1407043-01	1
Caelo	Chloramphenicol	16278609/180420CA	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Caelo	Chloramphenicol	3125204	1
Caelo	Chloramphenicol	13080902	1
Caelo	Chloramphenicol	1308017-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1704021-04	1
Caelo	Chloramphenicol	15358907	2
Caelo	Chloramphenicol	4412Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	14346906	3
Caelo	Chloramphenicol	DY00911233	1
Caelo	Chloramphenicol	18017802	2
Caelo	Chloramphenicol	14346917	7
Caelo	Chloramphenicol	1903028-01	1
Caelo	Chloramphenicol	11370715	1
Caelo	Chloramphenicol	12248509	12
Caelo	Chloramphenicol	93323801	1
Caelo	Chloramphenicol	15358909	5
Caelo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Caelo	Chloramphenicol	17343802	4
Caelo	Chloramphenicol	16278611	1
Caelo	Chloramphenicol	18017807	3
Caelo	Chloramphenicol	18017814	1
Caelo	Chloramphenicol	13080925	11
Caelo	Chloramphenicol	19226003	1
Caelo	Chloramphenicol	12248524	7
Caelo	Chloramphenicol	11/14-N03	2
Caelo	Chloramphenicol	11370714	2
Caelo	Chloramphenicol	14346918	17
Caelo	Chloramphenicol	1502036-03	2
Caelo	Chloramphenicol	14346924	5
Caelo	Chloramphenicol	1535896	1
Caelo	Chloramphenicol	15358914	15
Caelo	Chloramphenicol	16278009	1
Caelo	Chloramphenicol	13080907	13
Caelo	Chloramphenicol	1436908	1
Caelo	Chloramphenicol	15358908	10
Caelo	Chloramphenicol	13080915	1
Caelo	Chloramphenicol	1502036-02	1
Caelo	Chloramphenicol	14346922	1
Caelo	Chloramphenicol	15358912	6
Caelo	Chloramphenicol	16358909	1
Caelo	Chloramphenicol	16278601	1
Caelo	Chloramphenicol	16278606	6
Caelo	Chloramphenicol	16278612	12
Caelo	Chloramphenicol	1627862	1
Caelo	Chloramphenicol	18017806	12
Caelo	Chloramphenicol	18017809	13
Caelo	Chloramphenicol	15358913	21

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	130809	1
Caelo	Chloramphenicol	1434608	1
Caeolo / Anzag	Chloramphenicol	15358914	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	11370711	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017809	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	19226003	1
Caolo- Noweda	Chloramphenicol	14346908	1
Cealo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Eu Rho Pharm/K	Chloramphenicol	1704021-04	1
Eurho	Chloramphenicol	1704087-03	1
EuRho	Chloramphenicol	216A-01259	1
EuRho	Chloramphenicol	1704021-01	2
EuRho	Chloramphenicol	1704021-04	1
EuRho / 20	Chloramphenicol	1502036-01	1
Eurho Phönix	Chloramphenicol	1704021-02	1
EuRho/Noweda	Chloramphenicol	1704021-02	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	123012-01	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	1308017-01	1
EuRho/Sanacorp	Chloramphenicol	1704021-01	1
Euro OCT	Chloramphenicol	1203012-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1509211259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-02	11
Euro OTC	Chloramphenicol	2121211203012-0	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-02	7
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-01	10
Euro OTC	Chloramphenicol	130801701	1
Euro OTC	Chloramphenicol	130801702	2
Euro OTC	Chloramphenicol	DY130525	1
Euro OTC	Chloramphenicol	120250	1
Euro OTC	Chloramphenicol	13111410	1
Euro OTC	Chloramphenicol	140704301	4
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-02	21
Euro OTC	Chloramphenicol	10061707	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-04	1
Euro OTC	Chloramphenicol	15358914	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-015505	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-01	14
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-12	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-04	17
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170402101	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028_01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021_02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-02	26
Euro OTC	Chloramphenicol	170402103	1
Euro OTC	Chloramphenicol	120901902	3
Euro OTC	Chloramphenicol	150203603	1
Euro OTC	Chloramphenicol	14101717	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-02	9
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	110700202	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-01	5
Euro OTC	Chloramphenicol	T02-55/1407043-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170402102	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-03	21
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-01	7
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-01	55

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chloramphenicol	314Q1259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-03	24
Caelo	Chloramphenicol	1203012-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-02	14
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036022016030911	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00912128	3
Euro OTC	Chloramphenicol	16020002-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-01	37
Euro OTG	Chloramphenicol	1502036-01	1
Euro/ Sanacorp	Chloramphenicol	1308017-02	1
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-01	1
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-02	1
Euro/Alliance Healthcare	Chloramphenicol	1502036-01	1
Euro/Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
Euro/Phönix	Chloramphenicol	1502036-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1012013-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1209010-02	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-03	22
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-07	1
Euro OTC	Chloramphenicol	17044021-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	160200203	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-01	12
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-02	2
EurPS	Chloramphenicol	1502036-01	2
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	2
Fagron	Chloramphenicol	11J14-N03	1
Fagron	Chloramphenicol	12L11-N06	9
Fagron	Chloramphenicol	12F01-N23	1
Fagron	Chloramphenicol	13A11N02	1
Fagron	Chloramphenicol	DY00911233	4
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	4
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290300	3
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-306146	7
Fagron	Chloramphenicol	14E01B02296624	2
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296625	1
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07	1
Fagron	Chloramphenicol	16112-B07-326036	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-02	1
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07-332100	1
Fagron	Chloramphenicol	16I12-B07-326037	1
Fagron	Chloramphenicol	1202500003	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-01	2
Fagron	Chloramphenicol	17A23-B-08-336728	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296624	5
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02_286708	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290263	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-03	1
Fagron	Chloramphenicol	17A23B08337138	1
Fagron	Chloramphenicol	17A23-B08	1
Fagron	Chloramphenicol	17A23-B08-336728	2
Fagron	Chloramphenicol	14e01-b02-296624	1
Fagron	Chloramphenicol	12B13-N06	6
Fagron	Chloramphenicol	2111I-01259	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02	5
Fagron	Chloramphenicol	15G14-B04-322516	4
Fagron	Chloramphenicol	12G02-N01	9
Fagron	Chloramphenicol	16112-b07-327124	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02	8
Fiebig	Chloramphenicol	15358913	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Chloramphenicol	16278608	1
Fiebig	Chloramphenicol	16278609	1
Fiebig	Chloramphenicol	16278612	1
Fiebig	Chloramphenicol	1734803	1
Fiebig	Chloramphenicol	18017810	1
Fiebig	Chloramphenicol	18017809	1
Finteler Apotheke	Chloramphenicol	15358913	1
Fischer/ Noweda	Chloramphenicol	1502036-03	1
Fragon	Chloramphenicol	12G02-N01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chloramphenicol	5615/12115211	1
Gehe	Chloramphenicol	1107002-02	1
Gehe	Chloramphenicol	1203012-01	1
Gehe	Chloramphenicol	1209019-02	1
Gehe	Chloramphenicol	1308017-02	1
Gehe	Chloramphenicol	15358906	1
Gehe	Chloramphenicol	15358909	1
Gehe	Chloramphenicol	1704021-02	1
GEHE	Chloramphenicol	160200202	1
GEHE	Chloramphenicol	16278608	1
GEHE	Chloramphenicol	15358914	1
GEHE	Chloramphenicol	17343803	1
GEHE	Chloramphenicol	18017806	1
GEHE	Chloramphenicol	18017811	1
Caelo	Chloramphenicol	12248525	6
Gehe - Hedinger	Chloramphenicol	1704021-01	1
Gehe 27.06.15/euro	Chloramphenicol	1502036-01	2
Caelo	Chloramphenicol	12248501	12
Caelo	Chloramphenicol	2181116	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203602	1
Gutenberg-Apotheke	Chloramphenicol	13A31-B02-286710	1
Kehr	Chloramphenicol	1704021-01	1
Caelo	Chloramphenicol	16278609	17
Caelo	Chloramphenicol	181017809	1
Mehtha API	Chloramphenicol	181113082	1
Nanjing Baijingyu Pharm. ...	Chloramphenicol	13080908	2
Northeast Gen	Chloramphenicol	DY122127	1
Northeast General	Chloramphenicol	1407043-01	1
Northeast General	Chloramphenicol	DY00914151	2
Northeast General	Chloramphenicol	1704021-01	2
Northeast General / Gehe	Chloramphenicol	1602002-02	1
Northeast General/Noweda	Chloramphenicol	1502036-02	1
noweda	Chloramphenicol	13080908	1
Noweda	Chloramphenicol	11370712	1
Noweda	Chloramphenicol	1137014	1
Noweda	Chloramphenicol	12248509	1
Noweda	Chloramphenicol	14346901	2
Noweda	Chloramphenicol	14346910	1
Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
Noweda	Chloramphenicol	1704021-01	2
Noweda	Chloramphenicol	16278609	1
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01B02296624	1
Caelo	Chloramphenicol	16/12-Bo7-329313	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203601	5
Phoe	Chloramphenicol	15358905	1
Phoenix	Chloramphenicol	13080903	1
Phoenix	Chloramphenicol	16278609	1
PHOENIX 25.04.2014	Chloramphenicol	1308017-02	2
phoenix-06.11.18	Chloramphenicol	17343803	1
phönix	Chloramphenicol	15358912	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Chloramphenicol	10341716	1
Phönix	Chloramphenicol	13A11-N02	3
Phönix	Chloramphenicol	10341710	1
Phönix	Chloramphenicol	13A1-802	3
Phönix	Chloramphenicol	13080921	1
Phönix	Chloramphenicol	16i12-b07-327124	1
PHÖNIX	Chloramphenicol	16278608	1
Phönix Gotha	Chloramphenicol	13080907	1
Caelo	Chloramphenicol	16258612	1
Fagron	Chloramphenicol	DY00912129	1
Caelo	Chloramphenicol	13080908	3
Sanacorp	Chloramphenicol	11370711	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD23	1
Sanacorp	Chloramphenicol	120901902	1
Sanacorp	Chloramphenicol	12248501	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD24	1
Sanacorp	Chloramphenicol	140704301	1
Sanacorp	Chloramphenicol	1502036-01	1
Sanacorp	Chloramphenicol	15358913	1
Sanacorp	Chloramphenicol	16278612	1
Sanacorp	Chloramphenicol	17343803	1
Sanacorp	Chloramphenicol	18017806	2
Sanacorp	Chloramphenicol	18017814	2
Caelo	Chloramphenicol	11370705	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-01	28
Caelo	Chloramphenicol	11370702	3
Sanacorp/EuRho	Chloramphenicol	1704021-02	1
Fagron	Chloramphenicol	1502036-01	1
Fagron	Chloramphenicol	12A11-N02	1
vdl	Chloramphenicol	12248501	1
VDL	Chloramphenicol	1308017-01	1
VDL	Chloramphenicol	140743-01	1
Caelo	Chloramphenicol	11370707	2
Caelo	Chloramphenicol	12248507	9
Caelo	Chloramphenicol	14346908	8
Caelo	Chloramphenicol	11370716	4
Caelo	Chloramphenicol	13080924	15
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	11
Euro OTC	Chloramphenicol		4
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	19
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	6
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	7
Fagron	Chloramphenicol		2
Caelo	Chloramphenicol		1

- 98 513 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 891 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	107 984
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	1237	10	98 513

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 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,1981 % (> 98,9575 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	29,60	—
Levothyroxin-Natrium	30,20	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	32,99	—
Eosin gelblich	50,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20787	20777	4,68	43,92
20807	20777	2,58	42,82

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21988	21701	3,34	43,76
20777	20777	0,00	41,94
20813	20777	1,71	40,32
20815	20777	1,81	39,55
20822	20777	1,84	40,30
21701	21701	0,00	39,37
22367	22367	0,00	45,42
21752	22367	8,92	40,22
21910	22367	2,38	44,07

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorhexidindiacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20989-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetat; Chlorhexidinum aceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chlorhexidindiacetat	8	2	96

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Chlorhexidindiacetat	
Chlorhexidindihydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Chlorhexidindiac...	154389	22456	60	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac...	15438914	22900	40	1704392
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	22280	60	20140922
Fagron	Chlorhexidindiac...	14I08-B02-306223	22280SI	40	20140922
Fagron	Chlorhexidindiac...	15J02-B08-322916	22946	40	20151104
Fagron	Chlorhexidindiac...	15J02-B08-322916	22947	40	20151104

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 069 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

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

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	152610	23045	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	171858	23640	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	22951SI [†]	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	22947SI [†]	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 279 *Apo-Ident*-Kunden aus 102 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 95 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Chlorhexidindiacetat	17185812	1
AHL	Chlorhexidindiacetat	15438903	1
Alliance Healthcare	Chlorhexidindiacetat	12177510	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	12177505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bomastus / Alliance Hea. . .	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204401	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	123456	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261005	6
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185802	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204405	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204406	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154421	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	91139389	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113904	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177505	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113903	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177510	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154424	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142702	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142705	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142725	6
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	31032014B	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142734	13
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177001	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177002	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	23012015D	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177008	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1072015C	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261012	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261011	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177503	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	160912CH	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154430	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438902	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1543909	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185803	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185807	13
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185804	20
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185811	15
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17188504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325803	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	2195172	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1735809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19121804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	2195195	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325808	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	18072404	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	18072403	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19097501	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154429	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177024	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177502	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177021	15
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261007	14
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142720	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185808	11
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154417	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185810	14
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261009	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17326809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438903	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204408	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177022	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177007	19
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438917	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185805	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	180130CA/17185804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261004	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1242720	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177009	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185812	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325801	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438911	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142709	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1317021	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261014	22
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325809	13
caesar	Chlorhexidindiacetat	15261014	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	17325808	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	18072404	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Caesar&loretz,Anzag	Chlorhexidindiacetat	12142704	1
cealo	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Cealo	Chlorhexidindiacetat	13177002	2
Ceasar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	80104278	1
Cordes/Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438914	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	17185810	3
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	15261004	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	10154430	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	1785805	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	12E14-N11	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	A-130037	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287926	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13177008	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	17325801	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	1-8991-1-01-01	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	17185807	1
Gehe	Chlorhexidindiacetat	15438909	1
GEHE	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15261009	1
Jenne	Chlorhexidindiacetat	17185808	1
keine Angabe	Chlorhexidindiacetat	11204402	2
Medichem S.A. ES/Noweda	Chlorhexidindiacetat	13177007	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142727	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185805	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185808	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	1785803	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142715	3
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	11204408	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142726	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	13177002	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
phönix	Chlorhexidindiacetat	15438911	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Chlorhexidindiacetat	Retest09113916	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	9113916	2
Phönix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	17325803	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261003	7
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	17325809	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15438901	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	7/AKD6	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	18072403	1
SANACORP	Chlorhexidindiacetat	19097502	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704ok	1
Wepa/Wepa	Chlorhexidindiacetat	15438902	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142726	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438909	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	6
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	2
phönix	Chlorhexidindiacetat		1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat		1

- 99 270 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 026 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 069
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	468	22	99 270

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 % (> 99,8881 %)	95,5102 % (> 94,8980 %)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	16,84	—
Levothyroxin-Natrium	27,54	—
Melatonin	39,40	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	41,66	—
Chloramphenicol	48,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22456	22456	0,00	33,46
20989	20989	0,00	33,07
21041	20989	7,29	32,96
22280	20989	3,09	33,79
22946	23044	3,01	33,58
22947	22456	2,67	33,43
23041	23041	0,00	33,53
23044	23044	0,00	33,51
23042	23042	0,00	33,55
23043	23043	0,00	33,75
23048	23048	0,00	33,65
22900	22900	0,00	38,90
22951	22900	2,98	38,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorocresol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20185-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chlorocresol	4	3	11

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorocresol	1211107	21306	40
Caelo	Chlorocresol	15114107	23411	40
Caelo	Chlorocresol	181360	24050	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	7061304	1
Caelo	Chlorocresol	12111017	2
Caelo	Chlorocresol	12111013	2
Caelo	Chlorocresol	2041513	1
Caelo	Chlorocresol	23415422	1
Caelo	Chlorocresol	4613M-01260	1
Caelo	Chlorocresol	20101808	1
Caelo	Chlorocresol	10145239	3
Caelo	Chlorocresol	18027101	2
Caelo	Chlorocresol	15114107	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorocresol	12111017	1
Noweda	Chlorocresol	12111017	1
Caelo	Chlorocresol	13275117	1

- 99 742 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	119	1	112 394
Typ C	0	18	0	99 742

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 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Propyl-4-hydroxybenzoat	15,95	—
Serin	31,62	—
Natriumcromoglicat	33,53	—
Levothyroxin-Natrium	35,76	—
Cholinhydrogentartrat	49,08	—
Melatonin	62,79	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21512	24406	5,92	30,20
24406	24406	0,00	24,03
21513	24406	9,37	26,78

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24717	24717	0,00	19,37
23357	23357	0,00	20,71

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlortetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20845-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chlortetracyclinhydrochlorid	4	3	51

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Chlortetracyclinhydrochlorid	
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1108051-02	21241	40	20111013
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1604015	22541	40	20160510*
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	20845	40	1405318
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	21222	40	20121210
Fagron	Chlortetracyclin...	14J08-B07-307742	21877	60	20141029

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	22975	40
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	24092	40
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-329778	23571	30

- 112 404 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 209 Spektren von 126 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 51 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-320304	1
Alliance Healthcare	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	1
Anzag	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Anzag: 07.09.12 ek:4.01	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	142008-03	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-347439	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	2
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300249	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09-326865	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	10I29-N04	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008/03	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037_01	4
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	3
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	9
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	15
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	25
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	2901009V-03	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	6
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	700156	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	4612Q-01155	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401502	1
EUro/AHD	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
EuRo/Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401501	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-03	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12k30-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	27121306	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13/11-N07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13111-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC11051038	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303350	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-326865	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09-336332	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-342410	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-348359	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13K26-N06	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-352970	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28N09	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-336332	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28-N09	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307100	6
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-320304	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300250	8
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-331443	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-351565	1
Fiebig	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08B07307100	3
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	2
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Krieger	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-No1	1
Nachprüfung	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Nachprüfung 2574	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	12c16-n01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	3
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	5113I01155	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Phönix/apo ident	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Sanacop	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid		1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	7
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	9

- 99 551 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 066 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	110	0	112 404
Typ C	0	206	3	99 551

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 % (> 99,8881 %)	98,5646 % (> 97,1292 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	28,69	—
Eosin gelblich	30,45	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	31,63	—
Tetracyclinhydrochlorid	34,04	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22541	22541	0,00	33,93
20845	20845	0,00	36,44
21222	20845	2,86	37,24
21241	20845	5,60	36,06
21877	22541	6,32	36,02

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholesterol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20446-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cholesterol	5	3	63

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Cholesterol	160444	22461	60	20160222*
Caelo	Cholesterol	16044415	23760	40	1804387
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	21219	40	20131223
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	22971	40	20151103
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	23937	40	20170620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cholesterol	13148703	21310	40
Caelo	Cholesterol	190549	24712	40
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	23522	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 62 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Cholesterol	17K16-B11-352718	1
Caelo	Cholesterol	12155605	1
Caelo	Cholesterol	13056903	1
Caelo	Cholesterol	12248403	1
Caelo	Cholesterol	15301803	3
Caelo	Cholesterol	16G05-B03	1
Caelo	Cholesterol	27212	1
Caelo	Cholesterol	17K16-B11-345814	1
Caelo	Cholesterol	19054901	1
Caelo	Cholesterol	15G31-B05-312376	1
Caelo	Cholesterol	15J23-B03	1
Caelo	Cholesterol	15028303	1
Caelo	Cholesterol	13148704	1
Caelo	Cholesterol	14122501	2
Caelo	Cholesterol	14027201	1
Caelo	Cholesterol	14208602	1
Caelo	Cholesterol	11242103	1
Caelo	Cholesterol	15358801	5
Caelo	Cholesterol	15407101	2
Caelo	Cholesterol	15B09-B02-308259	1
Caelo	Cholesterol	15407102	2
Caelo	Cholesterol	16044408	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312377	1
Ebert-Jacobi	Cholesterol	16044408	1
Fagron	Cholesterol	10H24-N06	1
Fagron	Cholesterol	10B15-N07	1
Fagron	Cholesterol	2013U-01270	1
Fagron	Cholesterol	13C25-N12	2
Fagron	Cholesterol	12I13-N02	2
Fagron	Cholesterol	14B27-B05	2
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293550	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300830	2
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300831	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cholesterol	14G04-B02	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312378	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05	2
Fagron	Cholesterol	15B09-B02-308259	3
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-314182	2
Fagron	Cholesterol	15B09	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-320483	4
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-322902	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-333996	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05_316721	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-334366	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-348761	1
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-337588	3
Fagron	Cholesterol	27212	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-316721	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-355385	4
Fagron	Cholesterol	18I03-B06-355386	1
Fagron	Cholesterol	19G12-B13-194214	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-343922	2
Fagron	Cholesterol	13G10-N11	3
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-348760	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-352718	4
Fagron	Cholesterol	12D02-N10	1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40-289016	2
Fagron	Cholesterol	8J28-N10	1
Fagron	Cholesterol	11A17-N07	1
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293548	2
Fagron	Cholesterol	15B09-B02	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-328249	2
Fagron	Cholesterol	15J23B03320483	1
Fargon/AllianceH.	Cholesterol	16G05-B03-328689	1
Noweda	Cholesterol	15J23-B03-320483	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-350557	2
Caelo	Cholesterol	16044415	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	3
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	6
Fagron	Cholesterol		1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	1

- 99 642 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 059 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	116	2	99 642

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 % (> 99,8881 %)	98,3051 % (> 95,7627 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prasteron	17,03	—
Wollwachsalkohole	38,15	—
Testosteron	44,04	—
Norethisteronacetat	45,06	—
Magnesiumstearat	48,56	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,27	25,10
22461	22461	0,00	24,93
22971	23760	10,47	26,12
23760	23760	0,00	24,60
23937	23760	13,23	25,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cholinchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	22639-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cholinchlorid	3	2	0

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Cholinchlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cholinchlorid	172053	23618	40
Caelo	Cholinchlorid	181082	24264	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 509
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinhydrogentartrat	87,63	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22639	22639	0,00	89,27
22663	22639	9,38	89,48
22734	22639	9,45	89,46
23582	22639	5,77	89,56

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cholinhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20719-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinii hydrogentartras; Cholinium bitartaricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cholinhydrogentartrat	5	5	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1603044	22549	40	20160429*
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1607020	22689	40	20160808*
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1603044-01	23010	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1603044-01	23101	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1702005	23130	40	20170307*
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1901053	24484	40	20190228*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1309023-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1607020-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	1

- 99753 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	7	0	99 753

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Serin	53,09	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	66,11
22689	22689	0,00	66,30
23010	22549	2,02	66,37
23101	22549	2,01	66,63
23130	23130	0,00	58,35
24484	24484	0,00	67,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciclopirox-Olamin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20601-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Aminoethanolum Cicloproxi; Ciclopirox olaminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ciclopirox-Olamin	7	3	51

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	21298	40	AR-15-FG-016214-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655	60	AR-15-FG-014857-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI	60	AR-15-FG-014857-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011	40	20151201
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011SI	40	20151201
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	21218	40	20130117
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964	60	1608170
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI	60	1608170
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969	40	20160907
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 069 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	20648	40
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102	24280	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594	60
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594SI	60
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969SI [†]	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108SI [†]	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 126 Spektren von 66 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343208	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147405	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378805	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378810	6
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378802	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364407	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364404	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364412	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364409	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343201	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15304407	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364416	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118806	9
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118808	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118807	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-337355	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307405	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307408	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210201	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040911	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364405	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	173074055727	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364402	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343203	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378806	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118802	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210202	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118811	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307402	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307410	2
Caesar & Lorenz GmbH	Ciclopirox-Olamin	171188007	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	17307410	1
Cealo	Ciclopirox-Olamin	14147403	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	10L09-N03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12G12-N09	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302339	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	A160013	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M05	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11h03-n02	1
Gehe	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	1
GEHE	Ciclopirox-Olamin	15364405	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12040911	1
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	1718806	1
Pharmachem	Ciclopirox-Olamin	17118808	1
Phoenix	Ciclopirox-Olamin	15364412	1
Phönix	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1
Sanacorp	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018802	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	4
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1

- 99 634 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 072 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 069
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	122	4	99 634

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 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	96,8254 % (> 94,4444 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ornithinaspartat	71,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21298	21298	0,00	80,16
21991	21298	3,75	79,14
21218	21964	5,03	77,75
21964	21964	0,00	71,96
22969	21964	5,41	77,38
23108	21964	4,81	77,74
23011	21298	3,63	73,98
21655	21655	0,00	77,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciclosporin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20941-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ciclosporin	4	4	60

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474	60	1412541
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475	60	20130613
Caelo	Ciclosporin	173327	24401	35	20180111*
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	20941	40	1402057
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671	42	1508429
Fagron	Ciclosporin	18G30_B04-354759	24441	40	20181115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 392 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ciclosporin	12317707	21082	30
Caelo	Ciclosporin	15278907	22966	40
Caelo	Ciclosporin	171583	23669	40
Fagron	Ciclosporin	16C09-B02-325955	23521	30
Caelo	Ciclosporin	173327	24401 [†]	5
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671 [†]	18

- 112351 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 66 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 60 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclosporin	19011301	1
Caelo	Ciclosporin	13031303	1
Caelo	Ciclosporin	12317702	2
Caelo	Ciclosporin	12317707	4
Caelo	Ciclosporin	13148606	6
Caelo	Ciclosporin	14A15-No1	1
Caelo	Ciclosporin	13346803	3
Caelo	Ciclosporin	14199104	3
Caelo	Ciclosporin	15278904	4
Caelo	Ciclosporin	15278910	1
Caelo	Ciclosporin	15278913	1
Caelo	Ciclosporin	17158306	2
Caelo	Ciclosporin	18041817	1
Caelo	Ciclosporin	13031801	1
Caelo	Ciclosporin	18136101	2
Caelo	Ciclosporin	18136104	2
Caelo	Ciclosporin	15278902	2
Caelo	Ciclosporin	15049703	3
Caelo	Ciclosporin	13346808	1
Caelo	Ciclosporin	12165603	2
Caelo	Ciclosporin	15278901	3
Caelo	Ciclosporin	13D26-N07	4
Caelo	Ciclosporin	29689114C22B02	1
Caelo	Ciclosporin	17158303	4
Caelo	Ciclosporin	17158309	1
Caelo	Ciclosporin	18136108	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclosporin	19055804	3
Caelo	Ciclosporin	17332703	1
Caelo	Ciclosporin	12165602	3
Caelo	Ciclosporin	13A28-N04	4
Caelo	Ciclosporin	15278903	2
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	18136104	1
Concord Biotech Ltd./ N...	Ciclosporin	14G22-B02-296891	1
Fagron	Ciclosporin	12E31-N02	7
Fagron	Ciclosporin	11K17-N13	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-n04	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-N04	4
Fagron	Ciclosporin	25051302	1
Fagron	Ciclosporin	1103531	1
Fagron	Ciclosporin	13B19-N02	3
Fagron	Ciclosporin	13B19N02	2
Fagron	Ciclosporin	13H19-N09	4
Fagron	Ciclosporin	16121401	1
Fagron	Ciclosporin	14G22-B02-296891	5
Fagron	Ciclosporin	14/18-B02-300180	1
Fagron	Ciclosporin	13414038	1
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05	2
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-316270	2
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-308853	5
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14-316270	1
Fagron	Ciclosporin	13417083	1
Fagron	Ciclosporin	18A18-B07-344620	1
Fagron	Ciclosporin	15F29B14316270	1
Fagron	Ciclosporin	18136104	1
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-307217	1
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-325654	1
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14	1
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-354759	1
Fagron	Ciclosporin	13H19_N09	1
Fagron	Ciclosporin	14718-b02-300180	1
Fagron	Ciclosporin	14a15-n01	1
Fagron	Ciclosporin	10J18-N06	1
Fargon	Ciclosporin	13D26-No7	1
Caelo	Ciclosporin	17332702	3
Fagron	Ciclosporin	13d026N07	1
Phoenix	Ciclosporin	17158303	1
Fagron	Ciclosporin	14A15-N01	3
Phönix	Ciclosporin	13D26-N07	1
Caelo	Ciclosporin	12317703	1
VDL	Ciclosporin	13D26-N07	1
Caelo	Ciclosporin	13148604	2
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	8

- 99611 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30063 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 392
Typ B	0	136	27	112 351
Typ C	0	114	35	99 611

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 %)	83,4356 % (> 81,5951 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	76,5101 % (> 74,4966 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Erythromycin	22,43	—
Betamethasonvalerat	23,03	—
Dexamethason	24,94	—
Budesonid, mikronisiert	30,22	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	36,07	—
Estradiolvalerat	38,94	—
Dexamethasonacetat	44,59	—
Triamcinolonacetonid	47,81	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21671	21671	0,00	22,43
20941	20941	0,00	25,00
24401	24401	0,00	25,67
21474	21474	0,00	23,34
21475	21474	0,67	23,03
24441	21474	5,45	24,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciprofloxacinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20945-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ciprofloxacinhydrochlorid	3	3	8

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Ciprofloxacinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	22755	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	16B17-B05-341882	23938	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	17K09-B02-345976	23991	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	23568	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciprofloxacinhydrochlorid	16B17-B05-324218	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291-783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291783	2
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14/15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08-303363	1

- 99751 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30118 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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 unterscheid-

bar 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	108 549
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	9	0	99 751

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	55,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	59,87
21254	20945	9,17	61,03
24581	20945	14,02	60,88

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20019-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Citronensäure	7	11	422

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Citronensäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Citronensäure-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tranexamsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Citronensäure	13396502	21455	60	20140110
Caelo	Citronensäure	13243213	21487	40	20130821
Caelo	Citronensäure	160386	22463	60	20160315*
Fagron	Citronensäure	12F18-N03	20706	40	20120628
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	20913	40	20130827

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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	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
Caelo	Citronensäure	171626	23648	40
Caelo	Citronensäure	171627	23677	40

- 111974 Spektren aus insgesamt 2284 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1947 Spektren von 532 *Apo-Ident*-Kunden aus 438 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
12.12.2016 Phoenix 4,59EUR	Citronensäure	15088008	1
A.H. 08.06.13 ek: 6,92EUR	Citronensäure	13050604	1
AHD	Citronensäure	13050607	1
AHD	Citronensäure	13396502	1
AHD	Citronensäure	15063218	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Citronensäure	17329511	1
ALH	Citronensäure	L1508013-01	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07293872	1
Alliance Health 03.06.2...	Citronensäure	13K18-B34	1
Alliance Healthcare	Citronensäure	12043123	1
anzag	Citronensäure	13175409	1
Anzag	Citronensäure	10049712	1
Anzag	Citronensäure	10049713	1
Anzag	Citronensäure	6494061	1
Audor Pharma	Citronensäure	PA201	1
Fagron	Citronensäure	14k05-b04-302816	1
Beyvers	Citronensäure	16038606	1
Bombastus	Citronensäure	13396502	1
Bombastus	Citronensäure	272757	2
Bombastus	Citronensäure	17162601	2
Caelo	Citronensäure	12043118	3
Caelo	Citronensäure	9158408	1
Caelo	Citronensäure	11159801	2
Caelo	Citronensäure	11178303	5
Caelo	Citronensäure	11189817	1
Caelo	Citronensäure	12043123	6
Caelo	Citronensäure	9199105	1
Caelo	Citronensäure	12156801	2
Caelo	Citronensäure	10049716	1
Caelo	Citronensäure	1380208	1
Caelo	Citronensäure	20060912-3	1
Caelo	Citronensäure	20151112-1	1
Caelo	Citronensäure	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure	11066806	1
Caelo	Citronensäure	12156803	8
Caelo	Citronensäure	12043124	3
Caelo	Citronensäure	12156811	11
Caelo	Citronensäure	713I-01024	1
Caelo	Citronensäure	11159821	1
Caelo	Citronensäure	11380215	3
Caelo	Citronensäure	12B01-N01	5
Caelo	Citronensäure	12156827	1
Caelo	Citronensäure	19041305	1
Caelo	Citronensäure	19041304	1
Caelo	Citronensäure	13050604	13
Caelo	Citronensäure	12156818	1
Caelo	Citronensäure	11159817	1
Caelo	Citronensäure	13050607	9
Caelo	Citronensäure	A-040513-1	1
Caelo	Citronensäure	13050601	9
Caelo	Citronensäure	12156832	7
Caelo	Citronensäure	12156824	5
Caelo	Citronensäure	12156830	1
Caelo	Citronensäure	11380213	1
Caelo	Citronensäure	13050614	7
Caelo	Citronensäure	2071303	1
Caelo	Citronensäure	13050610	5
Caelo	Citronensäure	13050623	2
Caelo	Citronensäure	17071301	1
Caelo	Citronensäure	13050622	7
Caelo	Citronensäure	12156822	2
Caelo	Citronensäure	13175405	5
Caelo	Citronensäure	11380217	2
Caelo	Citronensäure	10182420	1
Caelo	Citronensäure	27091303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	13175411	10
Caelo	Citronensäure	26111301	1
Caelo	Citronensäure	13157404	1
Caelo	Citronensäure	13175403	14
Caelo	Citronensäure	12175711	1
Caelo	Citronensäure	L130404202	1
Caelo	Citronensäure	13175414	2
Caelo	Citronensäure	28021405	1
Caelo	Citronensäure	13243201	17
Caelo	Citronensäure	13243202	10
Caelo	Citronensäure	13175410	4
Caelo	Citronensäure	12175718	1
Caelo	Citronensäure	28051401	1
Caelo	Citronensäure	13243219	4
Caelo	Citronensäure	13243220	2
Caelo	Citronensäure	13243218	9
Caelo	Citronensäure	12353613	1
Caelo	Citronensäure	13396504	3
Caelo	Citronensäure	15091401	1
Caelo	Citronensäure	18091409	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291520	1
Caelo	Citronensäure	13396505	2
Caelo	Citronensäure	13243216	11
Caelo	Citronensäure	13G24N13	2
Caelo	Citronensäure	24021502	1
Caelo	Citronensäure	13031502	1
Caelo	Citronensäure	13396506	1
Caelo	Citronensäure	14041506	1
Caelo	Citronensäure	14186312	14
Caelo	Citronensäure	14186301	21
Caelo	Citronensäure	13243229	2
Caelo	Citronensäure	13061502	1
Caelo	Citronensäure	15044902	3
Caelo	Citronensäure	1072015B	1
Caelo	Citronensäure	15087510	1
Caelo	Citronensäure	14071501	1
Caelo	Citronensäure	15124301	8
Caelo	Citronensäure	15063206	19
Caelo	Citronensäure	15087902	3
Caelo	Citronensäure	15214301	1
Caelo	Citronensäure	15063211	4
Caelo	Citronensäure	15063202	1
Caelo	Citronensäure	15087903	16
Caelo	Citronensäure	15063204	9
Caelo	Citronensäure	15124202	1
Caelo	Citronensäure	15063218	9
Caelo	Citronensäure	15063214	6
Caelo	Citronensäure	1181765	1
Caelo	Citronensäure	16004705	3
Caelo	Citronensäure	16038704	9
Caelo	Citronensäure	150632	1
Caelo	Citronensäure	160607AC	1
Caelo	Citronensäure	16038613	9
Caelo	Citronensäure	15124303	1
Caelo	Citronensäure	xxxxxx	1
Caelo	Citronensäure	xxxx	1
Caelo	Citronensäure	16038621	13
Caelo	Citronensäure	8031702	1
Caelo	Citronensäure	16038709	5
Caelo	Citronensäure	1516Q-01024	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	1501-B06-324348	1
Caelo	Citronensäure	15087904	1
Caelo	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Caelo	Citronensäure	2051703	1
Caelo	Citronensäure	16038607	4
Caelo	Citronensäure	16208610	8
Caelo	Citronensäure	15G16-B01-330449	1
Caelo	Citronensäure	6071713	1
Caelo	Citronensäure	26071701	1
Caelo	Citronensäure	16208612	17
Caelo	Citronensäure	16038712	4
Caelo	Citronensäure	3091701	1
Caelo	Citronensäure	16215408	3
Caelo	Citronensäure	18111704	1
Caelo	Citronensäure	17162702	4
Caelo	Citronensäure	17162603	4
Caelo	Citronensäure	16215409	4
Caelo	Citronensäure	13011801	1
Caelo	Citronensäure	162086055525	1
Caelo	Citronensäure	5041802	1
Caelo	Citronensäure	18025704	13
Caelo	Citronensäure	1716262601	1
Caelo	Citronensäure	17329504	1
Caelo	Citronensäure	17329503	2
Caelo	Citronensäure	26051803	1
Caelo	Citronensäure	17329511	5
Caelo	Citronensäure	18097601	11
Caelo	Citronensäure	17329513	2
Caelo	Citronensäure	17329512	1
Caelo	Citronensäure	18129205	9
Caelo	Citronensäure	18129206	1
Caelo	Citronensäure	18097606	7
Caelo	Citronensäure	17E15-B04-339371	1
Caelo	Citronensäure	18097604	1
Caelo	Citronensäure	18306906	12
Caelo	Citronensäure	18306909	7
Caelo	Citronensäure	18307102	1
Caelo	Citronensäure	18306911	2
Caelo	Citronensäure	12175708	3
Caelo	Citronensäure	18306903	4
Caelo	Citronensäure	16208608	3
Caelo	Citronensäure	16038707	9
Caelo	Citronensäure	13396515	2
Caelo	Citronensäure	15044905	10
Caelo	Citronensäure	20170728/Ma1	1
Caelo	Citronensäure	162154	1
Caelo	Citronensäure	170607C/16208605	1
Caelo	Citronensäure	1812905	1
Caelo	Citronensäure	16038604	9
Caelo	Citronensäure	16004706	16
Caelo	Citronensäure	14G04-B09	1
Caelo	Citronensäure	1396505	1
Caelo	Citronensäure	6498011	1
Caelo	Citronensäure	13A04-N04	4
Caelo	Citronensäure	15063006	4
Caelo	Citronensäure	11159824	1
Caelo	Citronensäure	13175409	20
Caelo	Citronensäure	16038622	5
Caelo	Citronensäure	18097611	3
Caelo	Citronensäure	18306908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	L1609021-01	3
Caelo	Citronensäure	11C24-N03	1
Caelo	Citronensäure	13050613	17
Caelo	Citronensäure	15044903	5
Caelo	Citronensäure	1155609	2
Caelo	Citronensäure	133243218	1
Caelo	Citronensäure	16208613	9
Caelo	Citronensäure	13050617	12
Caelo	Citronensäure	13050621	2
Caelo	Citronensäure	13243217	6
Caelo	Citronensäure	15063003-20160615Ma1	1
Caelo	Citronensäure	13050606	2
Caelo	Citronensäure	5315I-01024	1
Caelo	Citronensäure	L1508013-01	1
Caelo	Citronensäure	15044904	10
Caelo	Citronensäure	16004701	19
Caelo	Citronensäure	15063213	22
Caelo	Citronensäure	1716271	1
Caelo	Citronensäure	18129204	1
Caelo	Citronensäure	1172673	1
Caelo	Citronensäure	1917A-01024	1
Caelo	Citronensäure	2317M-01024	1
Caelo	Citronensäure	12043113	3
Caelo	Citronensäure	13D29-N02	1
Caelo	Citronensäure	12156812	4
Caelo	Citronensäure	18097603	11
Caelo	Citronensäure	13243210	9
Caelo	Citronensäure	16208614	30
Caelo	Citronensäure	16038602	3
Caelo	Citronensäure	15088016	4
Caelo	Citronensäure	15088017	2
Caelo	Citronensäure	13175404	4
Caelo	Citronensäure	12043119	1
Caelo	Citronensäure	16004702	24
Caelo	Citronensäure	1015U-01024	1
Caelo	Citronensäure	18312104	3
Caelo	Citronensäure	11K07-N01	1
Caelo	Citronensäure	18025802	4
Caelo	Citronensäure	13243224	2
Caelo	Citronensäure	16208615	3
Caelo	Citronensäure	14186313	9
Caelo	Citronensäure	16038608	12
Caelo	Citronensäure	11380208	1
Caelo	Citronensäure	13G24-N13	4
Caelo	Citronensäure	13175406	3
Caelo	Citronensäure	13243214	15
Caelo	Citronensäure	13243221	8
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-288372	1
Caelo	Citronensäure	14186302	12
Caelo	Citronensäure	15063205	3
Caelo	Citronensäure	16038603	5
Caelo	Citronensäure	15063217	8
Caelo	Citronensäure	21531	1
Caelo	Citronensäure	7808	1
Caelo	Citronensäure	1150817/16208614	1
Caelo	Citronensäure	17162602	19
Caelo	Citronensäure	17329502	10
Caelo	Citronensäure	15088008	2
Caelo	Citronensäure	13050618	3
Caelo	Citronensäure	16038606	17

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	12043105	2
Caelo	Citronensäure	12043110	4
Caelo	Citronensäure	1305601	1
Caelo	Citronensäure	13243225	4
Caelo	Citronensäure	13243005	1
Caelo	Citronensäure	13243222	1
Caelo	Citronensäure	jjjjjj	1
Caelo	Citronensäure	16038701	4
Caelo	Citronensäure	17162701	20
Caelo	Citronensäure	16206813	1
Caelo	Citronensäure	17162601	21
Caelo	Citronensäure	17161601	1
Caelo	Citronensäure	18097602	3
Caelo	Citronensäure	18306905	8
Caelo	Citronensäure	16215405	4
Caelo	Citronensäure	160614	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291522	1
Caelo	Citronensäure	14G04-B09-293874	2
Caelo	Citronensäure	16038617	2
Caelo	Citronensäure	18025702	33
Caelo	Citronensäure	18025701	25
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-288371TEST	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291523	2
Caelo	Citronensäure	14G04B09293877	1
Caelo	Citronensäure	14K05-B04-302815	1
Caelo	Citronensäure	16038708	9
Caelo	Citronensäure	16208606	22
Caelo	Citronensäure	16215403	2
Caelo	Citronensäure	2617Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	1620610	1
Caelo	Citronensäure	18097609	9
Caelo	Citronensäure	18097607	3
Caelo	Citronensäure	15063003	21
Caelo	Citronensäure	15063203	14
Caelo	Citronensäure	180257045617	1
Caelo	Citronensäure	12156804	3
Caelo	Citronensäure	121568704	1
Caelo	Citronensäure	13050611	6
Caelo	Citronensäure	13050623-3376319052	1
Caelo	Citronensäure	13243208	2
Caelo	Citronensäure	1175409	2
Caelo	Citronensäure	14186314	2
Caelo	Citronensäure	15044901	6
Caelo	Citronensäure	14E06-B07	1
Caelo	Citronensäure	1044905	1
Caelo	Citronensäure	16208607	24
Caelo	Citronensäure	16038614	3
Caelo	Citronensäure	18025801	14
Caelo	Citronensäure	17162604	3
Caelo	Citronensäure	18306902	8
Caeolo/Gehe	Citronensäure	15044903	3
Caesar & Lorenz GmbH	Citronensäure	16004706	1
Caesar & Loretz	Citronensäure	15087904	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	13243201	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	13243214	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	15063003	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	15063203	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	16208614	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18097606	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18129207	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306903	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306906	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306905	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Citronensäure	18306908	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Citronensäure	18097606	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Citronensäure	12156812	1
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure	15063213	1
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure	16038604	1
Caesar&Loretz GmbH,16.0...	Citronensäure	16004706	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Citronensäure	13243201	1
Caesar/Lorenz	Citronensäure	13050610	1
Caolo- Noweda	Citronensäure	15063213	1
Cealo/AHD	Citronensäure	16038704	1
Cealo/Anzag	Citronensäure	16208607	1
Cealo/Gehe	Citronensäure	14186301	6
Cordes/Noweda	Citronensäure	16208607	1
E Plus	Citronensäure	16208613	1
Ebert & Jacobi 12.07...	Citronensäure	1506214	1
Ebert-Jacobi	Citronensäure	16208607	1
Eu Rho	Citronensäure	L1202001-01	1
EuRho	Citronensäure	L1503027-02	2
Euro OTC	Citronensäure	L1604061-02	3
EuRho/Alliance Healthcare	Citronensäure	L1609021-02	1
euro / Phoenix 19.02.2018	Citronensäure	L1609021	1
Euro OTC	Citronensäure	13K18-B34	1
Euro OTC	Citronensäure	L1202001-01	5
Euro OTC	Citronensäure	L130404201	2
Euro OTC	Citronensäure	L1304042-02	1
Euro OTC	Citronensäure	13396515	1
Euro OTC	Citronensäure	702260	3
Euro OTC	Citronensäure	L1503027-02	3
Euro OTC	Citronensäure	L1508013-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L1609021-02	3
Euro OTC	Citronensäure	13175410	1
Euro OTC	Citronensäure	L1408011-01	1
Euro OTC	Citronensäure	1505029B	1
Euro OTC	Citronensäure	L1609021-01	4
Euro OTC	Citronensäure	1011047-03	2
Euro OTC	Citronensäure	L1202001-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L1604062-01	1
Euro OTC	Citronensäure	1406014-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L1508013-01	3
Euro OTC	Citronensäure	L1408011-02	2
Fagron	Citronensäure	12B01-N01	1
Fagron	Citronensäure	13804-N02	1
Fagron	Citronensäure	1172673	10
Fagron	Citronensäure	20071203	1
Fagron	Citronensäure	700309-001	1
Fagron	Citronensäure	11K07N01	1
Fagron	Citronensäure	12B01-N01	23
Fagron	Citronensäure	1913A-01024	1
Fagron	Citronensäure	13A04-N04	13
Fagron	Citronensäure	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure	12B01N01	1
Fagron	Citronensäure	13B04-N01	1
Fagron	Citronensäure	26082013B	1
Fagron	Citronensäure	13G04-N05	5
Fagron	Citronensäure	probe	1
Fagron	Citronensäure	13G24-N24	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Citronensäure	700309-0006	1
Fagron	Citronensäure	28021404	1
Fagron	Citronensäure	22031401	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288372	7
Fagron	Citronensäure	16072014B	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-293871	2
Fagron	Citronensäure	13F12-N08	1
Fagron	Citronensäure	13L18-B39-289347	4
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293875	3
Fagron	Citronensäure	13L05-B02-296246	3
Fagron	Citronensäure	14E-06-B07-293890	1
Fagron	Citronensäure	14G04-b09-293876	1
Fagron	Citronensäure	1181765	3
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293876	4
Fagron	Citronensäure	11K11-N020444/1975	1
Fagron	Citronensäure	14g04-b09293877	1
Fagron	Citronensäure	13L05-B02-309050	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07293873	1
Fagron	Citronensäure	13L05B02296247	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-309836	3
Fagron	Citronensäure	14K05_B04_302815	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330450	8
Fagron	Citronensäure	330449	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01330450	1
Fagron	Citronensäure	15101-B06-324348	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01330449	2
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-345678	2
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-347169	3
Fagron	Citronensäure	351453	1
Fagron	Citronensäure	18F25-B02-355298	1
Fagron	Citronensäure	12175711	1
Fagron	Citronensäure	11C24-N03	6
Fagron	Citronensäure	10G21-N05	2
Fagron	Citronensäure	11K11-N02	2
Fagron	Citronensäure	15G16-B01	2
Fagron	Citronensäure	11C24-N02	3
Fagron	Citronensäure	11K07-N01	7
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291522	3
Fagron	Citronensäure	13K18-B34_291522	1
Fagron	Citronensäure	13A-04-N04	2
Fagron	Citronensäure	13A04N04	1
Fagron	Citronensäure	15044902	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34	5
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291072	2
Fagron	Citronensäure	1156158	1
Fagron	Citronensäure	13F12-N01	3
Fagron	Citronensäure	15g16-b01-330450	2
Fagron	Citronensäure	13k18-b34-291522	1
Fagron	Citronensäure	6496091	1
Fagron	Citronensäure	12F06-M06	3
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288373	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293874	10
Fagron	Citronensäure	12B01-N01	1
Fagron	Citronensäure	214U-01024	1
Fagron	Citronensäure	11H30-N05	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291523	2
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302816	6
Fagron	Citronensäure	UJ501	2
Fagron	Citronensäure	15G16b01	1
Fagron	Citronensäure	13G24-N240739/900	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Citronensäure	13G24-N240029/900	1
Fagron	Citronensäure	14b06-b07-293872	1
Fagron	Citronensäure	12801-N01	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291071	4
Fagron	Citronensäure	100614d	1
Fagron	Citronensäure	16208607	1
Fagron	Citronensäure	13A04-N040019/4900	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288371	4
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293872	3
Fagron	Citronensäure	1714Q1024	1
Fagron	Citronensäure	11C24N022869/4250	1
Fagron	Citronensäure	15G16B01	1
Fagron	Citronensäure	18F25-B02	1
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302815	5
Fagron	Citronensäure	4810E-01024	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291519	5
Fagron	Citronensäure	13k18-B34-288372	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293890	3
Fagron	Citronensäure	14G04B09293876	1
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302817	2
Fagron	Citronensäure	15G16B01330450	1
Fagron	Citronensäure	17E15-B04	2
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293877	9
Fagron	Citronensäure	1151608	2
Fagron	Citronensäure	12b01-N01	1
fargon	Citronensäure	13A04-N04	1
Fargon	Citronensäure	12B01-N01	1
Fargon	Citronensäure	12B01-MN01	1
Fiebig	Citronensäure	13243201	1
Fiebig	Citronensäure	17162702	1
Finze	Citronensäure	12156812	2
Fischar	Citronensäure	6493071	1
Fischar	Citronensäure	649061	2
Fischar	Citronensäure	6494061	2
Fischar	Citronensäure	6498011	1
Fischer/Noweda	Citronensäure	6496091	1
fishar	Citronensäure	6494061	1
Fragon/Phoenix	Citronensäure	14G04-B09-293976	1
Fragon/Phönix	Citronensäure	18F25-B02-351463	1
Fragron/Noweda	Citronensäure	15G16-B01-330449	1
Gehe	Citronensäure	11C24-N03	2
Gehe	Citronensäure	11C24-N02	1
Gehe	Citronensäure	12043111	1
Gehe	Citronensäure	11K07-N01	2
Gehe	Citronensäure	13175404	1
Gehe	Citronensäure	13175403	1
Gehe	Citronensäure	15087902	1
Gehe	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Gehe	Citronensäure	16038614	1
GEHE	Citronensäure	16208606	1
GEHE	Citronensäure	18097607	1
GEHE	Citronensäure	18097611	1
GEHE 02.07.2014	Citronensäure	13243217	1
Gehe 21-01-2019	Citronensäure	18097609	1
Gehe Kassel, 22.05.2015	Citronensäure	14E06-B07-293872	1
Caelo	Citronensäure	1230616	1
Caelo	Citronensäure	16038713	1
Gehe/Fragon	Citronensäure	14G04B09293876	1
Klenk	Citronensäure	12B01-N01	2
Hepart	Citronensäure	16208614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichthyol Gesellschaft//...	Citronensäure	16038618	1
Jenne	Citronensäure	15063002	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure	1156158	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure	1155609	1
Kehr	Citronensäure	17162602	1
Krieger	Citronensäure	16038606	1
Caelo	Citronensäure	15185320	1
L10	Citronensäure	9494185	1
Caelo	Citronensäure	16208605	13
Lamotte	Citronensäure	15063213	1
Nachtestung-Verlängerung	Citronensäure	278/18	1
Noweda	Citronensäure	12043110	1
Noweda	Citronensäure	L1202001-02	1
Noweda	Citronensäure	13050601	1
Noweda	Citronensäure	13050621	1
Noweda	Citronensäure	13243216	1
Noweda	Citronensäure	16004701	1
Noweda	Citronensäure	15087902	2
Noweda	Citronensäure	15063203	1
Noweda	Citronensäure	16208606	3
Noweda	Citronensäure	18306903	1
Fagron	Citronensäure	12B01-No1	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291520	4
Fagron	Citronensäure	13H22-N09	2
Otto Fischar	Citronensäure	6494061	1
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure	6494061	6
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure	6496051	1
Otto Fischar GmbH/ Nowe...	Citronensäure	6494061	1
Otto Fischer / Sana	Citronensäure	6493071	1
Otto Fischer GmbH	Citronensäure	6492061	1
Caelo	Citronensäure	14G04-B09-293876	4
Phoenix	Citronensäure	12b01-N01	1
Phoenix	Citronensäure	13243202	1
Phoenix	Citronensäure	1172673	1
Phoenix	Citronensäure	13K18-B34-288372	1
Phoenix	Citronensäure	18025701	1
Phoenix 07.04.2014	Citronensäure	13A04-N04	1
Phoenix 12.12.2016 4,59EUR	Citronensäure	1508808	1
phönix	Citronensäure	16038604	3
phönix	Citronensäure	16208608	1
Phönix	Citronensäure	1155609	1
Phönix	Citronensäure	13A04-N04	1
Phönix	Citronensäure	14186312	4
Phönix	Citronensäure	16215406	1
Phönix	Citronensäure	18025704	1
Phönix	Citronensäure	18097603	2
Phönix Gotha	Citronensäure	13050609	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N012125/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	13050618	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N012028/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N011973/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	13A04-N040049-100	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330449	10
Caelo	Citronensäure	16038710	3
Caelo	Citronensäure	18F25-B02	1
Caelo	Citronensäure	18F25-B02-351453	1
Fagron	Citronensäure	1155609	9
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-309707	1
Phönix/Gehe	Citronensäure	16208614	1
Sanacorb;20.04.15; 7,45EUR	Citronensäure	1375410	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sanacorp	Citronensäure	13396505	1
Sanacorp	Citronensäure	12156811	1
Sanacorp	Citronensäure	12156832	1
Sanacorp	Citronensäure	1216832	1
Sanacorp	Citronensäure	12156823	1
Sanacorp	Citronensäure	12156824	1
Sanacorp	Citronensäure	13050604	1
Sanacorp	Citronensäure	13243214	1
Sanacorp	Citronensäure	40/AKD2	1
Sanacorp	Citronensäure	13K18-B34-291072	1
Sanacorp	Citronensäure	41/AKD4	1
Sanacorp	Citronensäure	16208608	1
Sanacorp	Citronensäure	16208614	1
Sanacorp	Citronensäure	17162601	1
Sanacorp	Citronensäure	18097603	1
Sanacorp	Citronensäure	18025702	1
Caelo	Citronensäure	13175426	4
Caelo	Citronensäure	11K11-M02	1
Caelo	Citronensäure	13050624	1
SanacorpWE:15.02.2017 ...	Citronensäure	15063203	1
SanacorpWE:30.01.2017 ...	Citronensäure	16038707	1
Caelo	Citronensäure	12175716	2
Fagron	Citronensäure	700309-0003	2
Caelo	Citronensäure	12043120	5
Caelo	Citronensäure	12156823	4
Caelo	Citronensäure	13175402	3
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291521	4
VDL 16.03.15; 2,54EUR	Citronensäure	13243201	1
VDL;23.6.14; 2.49EUR	Citronensäure	13243213	1
Wolf Apotheke	Citronensäure	58(18097609)	1
Caelo	Citronensäure	11380204	5
Caelo	Citronensäure	12043112	3
Caelo	Citronensäure	13243213	20
Caelo	Citronensäure	13396502	3
Caelo	Citronensäure		6
Euro OTC	Citronensäure		3
	Citronensäure	13K18-B34-291523	1
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	6
Fagron	Citronensäure		1
Fargon/Sanacorp	Citronensäure		1

- 97813 Spektren von 678 *Apo-Ident*-Kunden aus 29697 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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 der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 349
Typ B	0	540	0	111 974
Typ C	0	1906	41	97 813

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 % (> 99,8881 %)	97,8942 % (> 97,7401 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kaliumhydrogentartrat	27,63	–
Neomycinsulfat	43,42	–
Natriumascorbat	47,06	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	1,09	37,59
20913	22463	3,31	36,55
21487	22463	3,68	40,46
22463	22463	0,00	37,28
20682	22463	10,71	38,95
20706	22463	10,45	38,52
21455	22463	10,54	40,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20012-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Citronensäure-Monohydrat	6	1	68

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Citronensäure-Monohydrat	
Citronensäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Folsäure-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure-Mo...	15185301	22340	60	20150708
Caelo	Citronensäure-Mo...	17085602	23409	40	20170410
Caelo	Citronensäure-Mo...	181305	24222	40	20180606*
Fagron	Citronensäure-Mo...	12D26-N02	20926	40	20120515
Hedinger	Citronensäure-Mo...	202029	23457	40	20161110
Hedinger	Citronensäure-Mo...	202029	23458	40	1908675
Hedinger	Citronensäure-Mo...	202030	24874	40	20180727

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	22617	40
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	23298	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 210 Spektren von 89 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 68 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Citronensäure-Monohydrat	18130503	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	259437	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309343	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309344	2
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309650	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	70620101	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	294630	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069104	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1212937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208132	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215911	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215907	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125938	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125904	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069110	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069128	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038401	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069129	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069133	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038403	8
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311808	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311812	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087509	8
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087510	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185302	12
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185314	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185321	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186501	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14071701	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085603	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329807	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311807	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087512	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185317	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069130	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069124	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069105	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185304	10
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125937	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311813	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069111	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069103	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	2515Q-02959	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085607	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186502	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125907	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069106	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	sjdfksjfdkl	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865001	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329808	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	18130503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088402	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088401	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185316	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329804	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329801	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	12125937	1
Cealo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	1
E Plus	Citronensäure-Monohydrat	16186508	1
Ebert 17.08.16	Citronensäure-Monohydrat	15185314	1
Fiebig28.08.13 EK6,60	Citronensäure-Monohydrat	13069111	1
Hedinger / Phönix	Citronensäure-Monohydrat	202029	1
Hedinger/Phönix	Citronensäure-Monohydrat	202029	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069113	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069125	2
Krieger	Citronensäure-Monohydrat	613001-1-P	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087502	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185309	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186508	5
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	10111503	1
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	1403/3	1
Sanacaorp	Citronensäure-Monohydrat	14038401	2
Sanacorp	Citronensäure-Monohydrat	1215937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208133	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
VDL	Citronensäure-Monohydrat	263669	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085602	8
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	2

- 99 550 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 058 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	108 369
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	200	10	99 550

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 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	95,2381 % (> 93,8095 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	35,56	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	38,44	—
Vancomycinhydrochlorid	51,96	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20926	23458	3,42	37,34
22340	23458	7,18	37,31
23409	23458	2,74	38,03
23457	23458	3,52	37,48
23458	23458	0,00	37,77
24874	23458	6,35	36,99
24222	24222	0,00	41,37

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Citrullin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21095-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Citrullin	8	6	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
Euro OTC	Citrullin	1604038	22560	40	20160523*
Euro OTC	Citrullin	1703036	23175	40	20170418*
Euro OTC	Citrullin	1811028	24348	40	20181127*
Fagron	Citrullin	16D11-B02-326797	23567	40	20160421
Fagron	Citrullin	18K15-B01-356962	24643	40	20190123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 310 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Citrullin	16040038-01	1
Fagron	Citrullin	18B12-B02	1
Fagron	Citrullin	18K15-B01	1
Gall-Pharma GmbH	Citrullin		1
Gall-Pharma GmbH/Noweda	Citrullin		1

- 99755 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 310
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	5	0	99 755

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Colistinsulfat	32,91	—
Magnesiumcitrat	34,46	—
Bacitracin	35,98	—
Thiaminchloridhydrochlorid	36,97	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	37,03	—
Polymyxin-B-sulfat	41,04	—
Minoxidil	50,87	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22560	22560	0,00	38,27
24643	21828	1,92	37,49

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23175	23175	0,00	38,76
21095	21565	7,14	35,98
21565	21565	0,00	36,12
24348	24348	0,00	35,18
21828	21828	0,00	37,10
23567	22560	3,05	38,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21063-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	5	2	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112254 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	1
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	17344101	1

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

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

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	128	132	112 254
Typ C	0	2	0	99 758

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 %)	49,2308 % (> 48,0769 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estriol	10,09	—
Dihydrocodeinhydrogentartrat	23,63	—
Estradiol-Hemihydrat	29,30	—
L-Glutathion	42,53	—
Kolophonium	49,76	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	50,25	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23055	23055	0,00	29,30
24729	24729	0,00	36,07
22312	22312	0,00	41,59
23586	23586	0,00	35,48
21063	21063	0,00	10,09
21116	21063	0,88	10,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clindamycinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20214-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Clindamycinhydrochlorid	7	6	135

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Argininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Benzydaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chinindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cholinchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clonidinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ephedrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Histamindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoxsuprinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ketaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lysinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Metoclopramidhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ornithinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Papaverinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylephrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pilocarpinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pyridoxinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Scopolaminhydrobromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Thiaminchloridhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vancomycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Clindamycinhydro...	15392809	22958	40	20151204
Caelo	Clindamycinhydro...	15392817	23245	40	20151204
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1111058-01	20757	80	20120516
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1511004	21996	60	20151123*
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1510038	22224	60	20151120*
Fagron	Clindamycinhydro...	13G24-N09	21224	40	1412075
Fagron	Clindamycinhydro...	16D05-B08-332106	23264	40	20160504

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	153928	23365	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	172093	23681	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	21239	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013	23769	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1811003	24336	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1903009	24637	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.

- 112 274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 133 *Apo-Ident*-Kunden aus 142 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 135 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Clindamycinhydrochlorid	130402X5	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318787	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B03-334345	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346107	1
Anzag	Clindamycinhydrochlorid	15392815	1
Bombastus	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17001301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392802	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318788	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392805	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15189512	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392816	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392818	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392822	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209302	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009401	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009403	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009405	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-355581	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009412	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009413	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	160712C	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009408	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	151003801	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392811	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392819	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009409	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	P-003-WS10100301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392815	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392814	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209303	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	10809406	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392804	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	14K04B05309851	1
Cealo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Cealo/AHD	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	4
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	1
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104102	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	700168	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-02	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	150901B	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	130709X8	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	25071401	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104101	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401401-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	151100401	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	8061801	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	171001301	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	111158-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	11
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-02	6
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	14
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	4988149	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	T03-05/1401041-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	4
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	813M-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Euro/Gehe16.03.16	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	SCHE1107035	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510030-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	15
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-02	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-002	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	3
Europharm/Otto	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-321572	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-323321	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334344	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12F19-N07	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19-N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003-WS10100301	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13C15-N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003WS13091401	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02_288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	111105803	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304996	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14D23-B03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-311886	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-313090	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314066	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-316670	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1600324C	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-330624	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328260	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-332107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-325089	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334345	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18041801	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351175	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351176	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352733	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03B02288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-338802	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352131	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332105	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-347483	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288654	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351866	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325087	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288655	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	2714Q-03534	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1010616	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11B01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304995	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-309851	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-336706	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-338803	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-353162	1
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	11L20-No5	1
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11E12-N02	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	700168-0002	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13a22-n01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	1
GEHE	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	140104102	1
L12	Clindamycinhydrochlorid	18009403	2
L12	Clindamycinhydrochlorid	17209302	1
L12	Clindamycinhydrochlorid	18009402	2
L30	Clindamycinhydrochlorid	17209301	1
noweda	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Noweda	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	17
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	1710013-010	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392820	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392803	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-341602	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-347483	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	K-171219B	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352732	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-313089	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-349677	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid		1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392817	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	7
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	1

- 99 452 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 987 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	302	6	99 452

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 % (> 99,8881 %)	98,0519 % (> 97,0779 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	23,12	—
Bacitracin	28,29	—
Colistinsulfat	32,13	—
Magnesiumcitrat	35,93	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	39,43	—
Minoxidil	40,48	—
Cyanocobalamin	45,03	—
Prednison	47,57	—
Estradiol-Hemihydrat	49,25	—
Riboflavin	50,48	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20757	21996	2,33	25,06
21224	21224	0,00	21,17
21996	21996	0,00	23,13
22224	22224	0,00	21,71
22958	21996	2,80	23,54
23245	21996	2,94	22,79
23264	21996	2,50	22,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clioquinol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20095-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Clioquinol	6	6	199

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Clioquinol	163072	23047	40	20161202*
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	21246	40	AR-15-FG-009542-01
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944	60	20151009*
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	21236	40	20131028
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913	60	20140926
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972	60	20140926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 329 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114413	21308	40
Caelo	Clioquinol	16307206	22960	40
Caelo	Clioquinol	172046	23633	40
Caelo	Clioquinol	182782	24374	40
Euro OTC	Clioquinol	1612020	22985	40
Euro OTC	Clioquinol	1903010	24624	40

- 112274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 806 Spektren von 358 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 199 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	1509038-01	1
Caelo	Clioquinol	16307203	2
Euro OTC	Clioquinol	16307216	1
anzag	Clioquinol	13114418	1
Anzag	Clioquinol	12L04-N08	1
Caelo	Clioquinol	14359118	10
Apo-ident	Clioquinol	1509038-02	1
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-02	1
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-03	1
Bombastus	Clioquinol	1509038-03	1
Bombastus	Clioquinol	14359118	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Clioquinol	14359103	1
Caelo	Clioquinol	12F20-N05	1
Caelo	Clioquinol	3041409	1
Caelo	Clioquinol	10341605	4
Caelo	Clioquinol	10341601	2
Caelo	Clioquinol	1201034-01	1
Caelo	Clioquinol	11304103	2
Caelo	Clioquinol	11304111	2
Caelo	Clioquinol	11304112	6
Caelo	Clioquinol	5031302	1
Caelo	Clioquinol	10341608	1
Caelo	Clioquinol	11304105	3
Caelo	Clioquinol	11304116	3
Caelo	Clioquinol	11304117	10
Caelo	Clioquinol	13114404	2
Caelo	Clioquinol	11304119	3
Caelo	Clioquinol	11304109	1
Caelo	Clioquinol	11304124	13
Caelo	Clioquinol	13114406	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114408	3
Caelo	Clioquinol	13114410	2
Caelo	Clioquinol	13114415	3
Caelo	Clioquinol	13114417	7
Caelo	Clioquinol	1309009-02	1
Caelo	Clioquinol	13114424	10
Caelo	Clioquinol	16021505	1
Caelo	Clioquinol	13114421	1
Caelo	Clioquinol	13114427	2
Caelo	Clioquinol	144359111	1
Caelo	Clioquinol	1509038-02	2
Caelo	Clioquinol	160916CL	1
Caelo	Clioquinol	16307204	1
Caelo	Clioquinol	16307207	15
Caelo	Clioquinol	1509038-03	3
Caelo	Clioquinol	16118-B04-329141	1
Caelo	Clioquinol	16307209	1
Caelo	Clioquinol	16307211	6
Caelo	Clioquinol	4111707	1
Caelo	Clioquinol	16307213	1
Caelo	Clioquinol	17204601	3
Caelo	Clioquinol	18121714	1
Caelo	Clioquinol	16307215	7
Caelo	Clioquinol	16122020-01	1
Caelo	Clioquinol	17204603	11
Caelo	Clioquinol	18011501	1
Caelo	Clioquinol	180115117	1
Caelo	Clioquinol	14359120	6
Caelo	Clioquinol	16307210	2
Caelo	Clioquinol	18278206	4
Caelo	Clioquinol	1201034-02	2
Caelo	Clioquinol	1130312	1
Caelo	Clioquinol	16307206	19
Caelo	Clioquinol	16307208	7
Caelo	Clioquinol	10341510	1
Caelo	Clioquinol	150903803	1
Caelo	Clioquinol	4214Q-02562	1
Caelo	Clioquinol	14359103	9
Caelo	Clioquinol	15L30-B05-314974	1
Caelo	Clioquinol	11(18011523)	1
Caelo	Clioquinol	15L30-B05-321899	1
Caelo	Clioquinol	1509038-OTC-Pharma	1
Caelo	Clioquinol	14C21-B06-293104	1
Caelo	Clioquinol	14353120	1
Caelo	Clioquinol	1405080031	1
Caelo	Clioquinol	14359119	4
Caelo	Clioquinol	11304113	4
Caelo	Clioquinol	130114-02	1
Caelo	Clioquinol	14359117	3
Caelo	Clioquinol	14/11-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	14359116	1
Caelo	Clioquinol	18011523	3
Caelo	Clioquinol	11304102	7
Caelo	Clioquinol	13A29-N07	1
Caelo	Clioquinol	3513I-02562	1
Caelo	Clioquinol	13114413	10
Caelo	Clioquinol	13114422	7
Caelo	Clioquinol	14359112	13
Caelo	Clioquinol	18E08-B06-355575	2
Caelo	Clioquinol	4613E2562	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	1405080036	1
Caelo	Clioquinol	5089	1
Caelo	Clioquinol	170926CL/16307208	1
Caelo	Clioquinol	16J18-B04-328520	1
Caelo	Clioquinol	180127C/16307215	1
Caelo	Clioquinol	3713A2562	1
Caelo	Clioquinol	1214I02562	1
Caelo	Clioquinol	13114418	5
Caelo	Clioquinol	1612020-01	2
Caelo	Clioquinol	14359102	10
Caelo	Clioquinol	12L04-N08	2
Caelo	Clioquinol	5213A2562	1
Caelo	Clioquinol	14/-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	14/11-BG03-309181	1
Caelo	Clioquinol	16307216	8
Caelo	Clioquinol	18011502	24
Caelo	Clioquinol	11304107	5
Caelo	Clioquinol	13114423	10
Caelo	Clioquinol	16307205	9
Caelo	Clioquinol	103415	2
Caelo	Clioquinol	1612020-02	1
Caelo	Clioquinol	14359111	12
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	16307207	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	16307216	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18011516	2
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18011523	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Clioquinol	18011502	1
caesar&lorenz,Phönix	Clioquinol	14359111	1
Caolo- Noweda	Clioquinol	14359118	1
Cealo/Sanacorp	Clioquinol	1309009-01	1
EuRho	Clioquinol	1201034-02	1
EuRho	Clioquinol	1309009-02	1
EuRho	Clioquinol	1612020-01	1
EuRho	Clioquinol	161202001	1
Euro	Clioquinol	1509038-01	2
EURO / Sanacorp	Clioquinol	150903802	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020-02	1
Euro OTC	Clioquinol	130900902	1
Euro OTC	Clioquinol	150903802	2
Euro OTC	Clioquinol	14359118	1
Euro OTC	Clioquinol	16307208	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-04	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-0	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-01	6
Euro OTC	Clioquinol	1409031-02	10
Euro OTC	Clioquinol	1409031-01	5
Euro OTC	Clioquinol	1201034-01	5
Euro OTC	Clioquinol	1301014-02	5
Euro OTC	Clioquinol	13010104-03	1
Euro OTC	Clioquinol	1305070109	1
Euro OTC	Clioquinol	140903101	1
Euro OTC	Clioquinol	14359120	1
Euro OTC	Clioquinol	120103402	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020-01	21
Euro OTC	Clioquinol	1102022-02	3
Euro OTC	Clioquinol	1201034-02	8
Euro OTC	Clioquinol	1301014	1
Euro OTC	Clioquinol	2195137	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014-01	2
Euro OTC	Clioquinol	PC86	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clioquinol	1509038-01	10
Euro OTC	Clioquinol	1102022-01	2
Euro OTC	Clioquinol	14090131-02	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-31	1
Euro OTC	Clioquinol	161202001	1
Euro OTC	Clioquinol	1303009-02	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020_01	2
Euro/Phönix	Clioquinol	1509038-02	1
Euro OTC	Clioquinol	150903-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-02	24
Euro OTC	Clioquinol	1213A-02562	1
Fagron	Clioquinol	13F12-N20	2
Fagron	Clioquinol	11G20-N09	1
Fagron	Clioquinol	1005090024	1
Fagron	Clioquinol	12F20-N05	3
Fagron	Clioquinol	13A29-N07	7
Fagron	Clioquinol	13D15-N01	8
Fagron	Clioquinol	13DS15-N01	1
Fagron	Clioquinol	28031401	1
Fagron	Clioquinol	13I26N15	1
Fagron	Clioquinol	14052014C	1
Fagron	Clioquinol	1326-N15	3
Fagron	Clioquinol	13114417	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293104	6
Fagron	Clioquinol	14-C21-B06-293132	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293132	2
Fagron	Clioquinol	14C21-B08	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06	2
Fagron	Clioquinol	1309009-01	1
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-300049	3
Fagron	Clioquinol	1411-B03-300049	2
Fagron	Clioquinol	1411B03300049	1
Fagron	Clioquinol	14/11-803-309181	1
Fagron	Clioquinol	14359118	1
Fagron	Clioquinol	1505120044	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05	2
Fagron	Clioquinol	14111-B03-300049	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	5
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328520	2
Fagron	Clioquinol	15L30-321899	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	1
Fagron	Clioquinol	14/11-Bo3	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04	2
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-32914	1
Fagron	Clioquinol	1618B04-329141	1
Fagron	Clioquinol	18B05-B07-347586	2
Fagron	Clioquinol	18805-B07-3475B6	1
Fagron	Clioquinol	18E08-B06-355575	1
Fagron	Clioquinol	16/18-b04-328511	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328511	4
Fagron	Clioquinol	11K21-N18	4
Fagron	Clioquinol	18B05-B07-345483	1
Fagron	Clioquinol	16/18-B04-328511	1
Fagron	Clioquinol	13/26-N15	2
Fagron	Clioquinol	13F12-N200463480	1
Fagron	Clioquinol	18B05-B07	2
Fagron	Clioquinol	11304112	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-297159	3
Fagron	Clioquinol	19F17-B07-191239	2
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-329141	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clioquinol	14I11-B03	2
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309048	2
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309181	2
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-314974	7
Fagron	Clioquinol	1605100008	1
Fagron	Clioquinol	16/18-B04-332852	1
Fagron	Clioquinol	18E08-B06-352127	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-319616	2
Fagron	Clioquinol	1305120028	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-3000049	1
Fagron	Clioquinol	3916U-02562	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-332852	3
Fagron	Clioquinol	18E08-B06	3
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-309181	3
Fagron	Clioquinol	7D20-N03	1
Fagron	Clioquinol	11304120	1
Fagron	Clioquinol	2014Q2562	1
Fagron	Clioquinol	2514U2562	1
Fagron	Clioquinol	14C21806293104	1
Fagron	Clioquinol	1205110014	1
Fagron	Clioquinol	14c21B06293104	1
Fagron	Clioquinol	16J18B04	1
Fagron	Clioquinol	13A29-N07-3398310111	1
Fiebig	Clioquinol	1409031-02	2
Gatt-Koller	Clioquinol	1802295	2
Gehe	Clioquinol	1509038-03	1
GEHE	Clioquinol	1509038-03	1
GEHE	Clioquinol	1509038-02	1
GEHE	Clioquinol	18B05-B07	1
GEHE 04.08.2014	Clioquinol	13114418	1
Klenk	Clioquinol	11304120	1
L12	Clioquinol	1509038-03	2
L12	Clioquinol	1612020-01	2
Nachprüfung	Clioquinol	3021U-02562	1
Nachprüfung	Clioquinol	13L26-N15	2
Noweda	Clioquinol	11304111	1
Noweda	Clioquinol	1201034-02	2
Noweda	Clioquinol	11304107	1
Noweda	Clioquinol	10057206	1
Noweda	Clioquinol	1309009-01	1
Noweda	Clioquinol	14359103	1
Noweda	Clioquinol	14359120	1
Noweda	Clioquinol	16307208	1
Fagron	Clioquinol	12L04-N08	7
Fagron	Clioquinol	13114424	1
Euro OTC	Clioquinol	2507212562	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-03	15
Phoenix	Clioquinol	11304119	1
Phoenix	Clioquinol	13114408	2
Phoenix	Clioquinol	13114417	1
Phoenix	Clioquinol	16J18-B04-332852	2
Phönix	Clioquinol	1201034-02	1
Phönix	Clioquinol	1102022-02	3
Phönix	Clioquinol	14C21-B08	1
Phönix	Clioquinol	13114417	1
Phönix	Clioquinol	1309009-02	1
Phönix	Clioquinol	14C21-B06	2
Phönix	Clioquinol	16718b04332852	1
Caelo	Clioquinol	16307214	11
Phönix Gotha	Clioquinol	11304124	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	18011516	12
Sanacorp	Clioquinol	11304111	1
Sanacorp	Clioquinol	1201034-01	1
Sanacorp	Clioquinol	11304124	1
Sanacorp	Clioquinol	13114422	1
Sanacorp	Clioquinol	8/AKD4	1
Sanacorp	Clioquinol	16J18-B04-328511	1
Sanacorp04	Clioquinol	1612020-02	1
Caelo	Clioquinol	14359113	2
Unisan	Clioquinol	14/11-B03	1
VDL	Clioquinol	131144131	1
wepa/Sanaco	Clioquinol	1439118	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	11
Caelo	Clioquinol	11304120	12
Caelo	Clioquinol	163072	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038	2
Euro OTC	Clioquinol		1
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	4
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	6
Fagron	Clioquinol		1
phönix	Clioquinol		1

- 98 954 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 918 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 329
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	676	130	98 954

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 % (> 99,8881 %)	83,8710 % (> 83,4988 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sulfogaiacol-Hydrat	34,60	—
L-Tryptophan	46,64	—
Miconazolnitrat	48,28	—
Midazolamhydrochlorid	50,50	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,96	60,55
21236	21246	3,37	59,52
21246	21246	0,00	61,04
21913	21944	3,08	61,24
21944	21944	0,00	60,27
21972	21944	4,71	59,71
23047	23047	0,00	59,71

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clobetasolpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20030-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Clobetasolpropionat	7	6	327

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21802	60	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21802SI	59	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21896	59	1607072
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21896SI	45	1607072
Caelo	Clobetasolpropio...	15439504	22724	40	20160204
Caelo	Clobetasolpropio...	15439504	22724SI	37	20160204
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1211021-04	21611	60	1605044
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1606022	22714	40	20160713*
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1606022	22714SI	40	20160713*
Fagron	Clobetasolpropio...	18I12-B02-357669	24691	40	20181001

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 049 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 490 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470	60
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665	40
Caelo	Clobetasolpropionat	192245	24904	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	24615	40
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470SI	48
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665SI	20
Caelo	Clobetasolpropionat	192245	24904SI	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397SI	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075SI	22
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	24615SI	40
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357669	24691SI [†]	40

- 112024 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1703 Spektren von 507 *Apo-Ident*-Kunden aus 343 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 327 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1804002-01	3
20.12.2016 Phoenix 17,49EUR	Clobetasolpropionat	15439504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2x17325602	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321034	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021/02	1
AHZ	Clobetasolpropionat	1606022	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-03	29
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-02	69
Alliance	Clobetasolpropionat	12342305	1
Alliance H.	Clobetasolpropionat	15234002	2
Alliance Health 17.01.2...	Clobetasolpropionat	APB00547/112010C	1
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	12J25-N01	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
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	18082714	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-02	30
allianz	Clobetasolpropionat	15234009	1
Allianz	Clobetasolpropionat	17325606	1
Allianz Healthcare 02.0...	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Anzag	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Anzag	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Anzag	Clobetasolpropionat	1408018-01	2
Anzag	Clobetasolpropionat	15246001	1
Anzag	Clobetasolpropionat	16106703	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NT0421M	3
Apomix/Phönix	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	sieheBemerkung	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCL0102/0518C	2
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLP/M/036/16C	2
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	2
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL035E12C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APB0054/112010C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL/035/E-12C	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-N0	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	12342303	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14g30bo7302114	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1616715	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082702	3
Caelo	Clobetasolpropionat	11101315	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300702	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12107607	6
Caelo	Clobetasolpropionat	12107606	1
Caelo	Clobetasolpropionat	23111202	1
Caelo	Clobetasolpropionat	20121012-4	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107604	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107609	6
Caelo	Clobetasolpropionat	3012Q02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342303	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342306	6
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	31071302	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134703	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13134702	7
Caelo	Clobetasolpropionat	12342312	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134704	4
Caelo	Clobetasolpropionat	15031401	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269501	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269504	6
Caelo	Clobetasolpropionat	13269508	12
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188502	8
Caelo	Clobetasolpropionat	14102416	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188504	6
Caelo	Clobetasolpropionat	14188501	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14338002	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188506	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14338006	11
Caelo	Clobetasolpropionat	15246001	6
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30_B07_302114	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234004	22
Caelo	Clobetasolpropionat	15234001	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	123645	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15J-15-B04-316616	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160829CP	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160115CP	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15j15-b04-317698	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-01	3
Caelo	Clobetasolpropionat	15253032	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439507	2
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Caelo	Clobetasolpropionat	154390504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106704	21
Caelo	Clobetasolpropionat	18H22-B017-328012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106710	6
Caelo	Clobetasolpropionat	16107704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106715	9
Caelo	Clobetasolpropionat	16348001	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-025349	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15412910	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1704020-01	14
Caelo	Clobetasolpropionat	170402001	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106719	4
Caelo	Clobetasolpropionat	17096708	13
Caelo	Clobetasolpropionat	17096709	6
Caelo	Clobetasolpropionat	17325602	17
Caelo	Clobetasolpropionat	17090708	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1105044-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341742	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082708	11
Caelo	Clobetasolpropionat	18/12-B02-35480	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082714	4
Caelo	Clobetasolpropionat	16106713	6
Caelo	Clobetasolpropionat	1616703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18300208	5
Caelo	Clobetasolpropionat	11300703	5
Caelo	Clobetasolpropionat	12342307	3
Caelo	Clobetasolpropionat	16106701	2
Caelo	Clobetasolpropionat	16106718	2
Caelo	Clobetasolpropionat	17096704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1369504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082703	13
Caelo	Clobetasolpropionat	18082710	4
Caelo	Clobetasolpropionat	15234008	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096707	4
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-02	5
Caelo	Clobetasolpropionat	18082709	10
Caelo	Clobetasolpropionat	13269507	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12342308	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1804002-01	2
Caelo	Clobetasolpropionat	18082711	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-03	2
Caelo	Clobetasolpropionat	11300707	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15234009	4
Caelo	Clobetasolpropionat	170404CP1606022-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-03	9
Caelo	Clobetasolpropionat	15439502	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	13269509	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325603	14
Caelo	Clobetasolpropionat	17325601	7
Caelo	Clobetasolpropionat	181016709	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101311	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082718	5
Caelo	Clobetasolpropionat	12107608	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342309	13
Caelo	Clobetasolpropionat	13134701	16
Caelo	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269502	3
Caelo	Clobetasolpropionat	2014E-02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338005	3
Caelo	Clobetasolpropionat	1110116	1
Caelo	Clobetasolpropionat	CL0024/0915	1
Caelo	Clobetasolpropionat	CL0/1191217	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18300203	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106712	4
Caelo	Clobetasolpropionat	16106709	14
Caelo	Clobetasolpropionat	16C18-B02-325573	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234002	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1438007	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-02	10
Caelo	Clobetasolpropionat	152340004	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439501	6
Caelo	Clobetasolpropionat	16106702	11
Caelo	Clobetasolpropionat	16106711	19
Caelo	Clobetasolpropionat	17096702	7
Caelo	Clobetasolpropionat	17096706	13
Caelo	Clobetasolpropionat	16353208	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1735603	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269510	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15A14-B02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338007	5
Caelo	Clobetasolpropionat	16106703	17
Caelo	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096701	8
Caelo	Clobetasolpropionat	14338008	5
Caelo	Clobetasolpropionat	1524003	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096705	14
Caelo	Clobetasolpropionat	17325605	12
Caelo	Clobetasolpropionat	15234003	17
Caelo	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17E04-B02-336882	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325606	3
Caeolo	Clobetasolpropionat	17096709	1
Caeolo/Krieger	Clobetasolpropionat	17096706	3
Caeolo/Noweda	Clobetasolpropionat	15439503	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082710	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082711	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082709	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082708	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300204	1
Caesar & Loretz GmbH/E ...	Clobetasolpropionat	18082714	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Clobetasolpropionat	12342306	1
Caesar u Loretz	Clobetasolpropionat	12107608	2
Caesar&Lorenz	Clobetasolpropionat	1610370	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15234001	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15439501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342305	3
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342309	1
Caesar/Loretz	Clobetasolpropionat	12342310	1
Chiesi/ Now	Clobetasolpropionat	13269503	3
Crystal Pharma	Clobetasolpropionat	C0054/1	1
Delta	Clobetasolpropionat	17096701	1
E Plus	Clobetasolpropionat	16106702	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
EuRho/Gehe	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
EuRho/Phoenix	Clobetasolpropionat	160602202	1
Euro	Clobetasolpropionat	1211021-02	2
euro AHD	Clobetasolpropionat	1704020-015592	1
euro AHD	Clobetasolpropionat	1804002-015788	1
Euro OT	Clobetasolpropionat	14081018-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-01	79
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-037-16	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12110-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18111403	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801801	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4091512	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602201	6
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-01	24
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602202	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16106720	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17096705	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-015498	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18041808	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18082703	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002201	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140808-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	171107CP/1704020-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-02	34
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1801002-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-04	15
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0119/1217	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	110804404	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-01	19
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12082013B	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16042014C	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	130604002	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	30092014A	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-01	13
Euro OTC	Clobetasolpropionat	13042015A	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1072015D	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	15234003	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	180400201	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	80616-1	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BLT223/1216	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1204037-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-03	14
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-02	8
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1105044-04	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801803	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-01	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2111I-02835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408015-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1601046-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	Euro0TC	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BL2153/0711	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002-01	42
Euro/ANZAG	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Euro/ANZAG	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	700225	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4113Q-02835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-03	25
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BL2322/1012	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014-01	4
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	10
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325571	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-N04	11
Fagron	Clobetasolpropionat	11-05-N06	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11L12-N05	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12J25-N01	3
Fagron	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11D26-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11H10-N02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	18
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	18
Fagron	Clobetasolpropionat	3713M-02835	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287730	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13k08b30287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08B30287730	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287729	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287727	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302116	4
Fagron	Clobetasolpropionat	15A14-B02-303125	10
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305985	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30_B07_302112	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15a14-b02-303125	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305986	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1405018-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15c23-b02-310473	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312355	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02_310473	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-322020	4
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321033	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15j15-B04-317698	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325573	8
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-330169	3
Fagron	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325572	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-335335	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340175	4
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-336882	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341743	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347992	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18B02-344841	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02347991	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-345403	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18L12-B02-354809	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18L12-Bo2-353201	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CL0103/0518	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353202	2
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355390	2
Fagron	Clobetasolpropionat	18L12-B02-357669	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-355391	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-32571	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-331220	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355065	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302112	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13I4705	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353201	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-353202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310522	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-317698	6
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-332086	5
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302113	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333120	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-345404	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302115	2
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-355390	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	11
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1704020-01	4
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15G01-B02-311578	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340176	2
Fagron	Clobetasolpropionat	11C16-N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312860	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11I29-N07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18B02325571	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333120	3
Fagron	Clobetasolpropionat	CL0101/0417	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04B02336882	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18B02347991	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293561	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333143	4
Fagron	Clobetasolpropionat	17096708	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-60603	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321032	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B03-287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	4
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24B04333121	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0486M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01NT0421M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	5
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305987	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15/15-B04-317699	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	11
Fagron	Clobetasolpropionat	16106704	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-344842	3
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-316615	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0292-M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293562	9
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-303114	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-353202	1
Fargon	Clobetasolpropionat	14C03-B07	1
Fargon/Phoenix 23.01.2018	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	1
Farmabios S.p.A./Caesar...	Clobetasolpropionat	14338006	1
Fgaron	Clobetasolpropionat	15H26-B03	1
Fiebig	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Finteler Apotheke	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	2
Fischar	Clobetasolpropionat	14188506	1
gehe	Clobetasolpropionat	APCLPM03616C	1
Gehe	Clobetasolpropionat	10D21-N04	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12107606	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12342306	2
Gehe	Clobetasolpropionat	12342310	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Gehe	Clobetasolpropionat	14188504	1
Gehe	Clobetasolpropionat	15234003	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Gehe	Clobetasolpropionat	16106704	1
Gehe	Clobetasolpropionat	16106701	1
Gehe	Clobetasolpropionat	17096705	1
Gehe	Clobetasolpropionat	17096708	1
GEHE	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
GEHE	Clobetasolpropionat	17096707	1
GEHE 21.03.2014	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	ap1/294/b-14	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439503	20
Caelo	Clobetasolpropionat	1070317/16106704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096706/1180418	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160602201	1
HCK	Clobetasolpropionat	11/05-N06	1
Hedinger/ Sanacorp	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	1
Henry Lamotte	Clobetasolpropionat	16106704	1
Heyl/Noweda	Clobetasolpropionat	15234001	2
Ichtyol / Noweda	Clobetasolpropionat	17325605	1
Jenne	Clobetasolpropionat	17325601	2
Caelo	Clobetasolpropionat	8082703	1
L10	Clobetasolpropionat	16106703	2
L10	Clobetasolpropionat	18082708	1
L12	Clobetasolpropionat	16106711	1
L12	Clobetasolpropionat	17325602	1
Midas	Clobetasolpropionat	16106704	2
Midas	Clobetasolpropionat	17096705	1
Noweda	Clobetasolpropionat	11300702	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12342305	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12342310	1
Noweda	Clobetasolpropionat	13134701	1
Noweda	Clobetasolpropionat	13134705	1
Noweda	Clobetasolpropionat	14338007	1
Noweda	Clobetasolpropionat	15234004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Clobetasolpropionat	16106720	1
Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Noweda	Clobetasolpropionat	17096706	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1704020	1
Noweda 6.4.17	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Noweda/ Ichthyol	Clobetasolpropionat	15439503	1
Noweda/Anzag	Clobetasolpropionat	13269504	3
Noweda/Apomix	Clobetasolpropionat	16106703	1
Noweda/EuRo	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Oberlinden Apotheke	Clobetasolpropionat	B0054/116010Mg60g	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	170402001	7
Euro OTC	Clobetasolpropionat	c1o-b1t223/126	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121K021-01	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	13K08B30287728	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	15439502	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	16h22-b07-328012	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	16H-B07-330169	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	18082703	1
Phoenix 02.04.2014	Clobetasolpropionat	1211021-03	3
Phoenix 29.11.12	Clobetasolpropionat	700225	2
Phoenix WE 29.04.17 -15...	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1610670	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106720	6
Phoenix/Cealo	Clobetasolpropionat	17096701	1
phönix	Clobetasolpropionat	15439503	1
phönix	Clobetasolpropionat	15439504	1
phönix	Clobetasolpropionat	16106704	1
Phönix	Clobetasolpropionat	13134701	1
Phönix	Clobetasolpropionat	16106703	1
Phönix	Clobetasolpropionat	17096706	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341742	1
Phönix Caesar u. Loretz	Clobetasolpropionat	13269508	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1211021-02	3
Caelo	Clobetasolpropionat	121102104	1
PhönixWE24.10.2014 EK...	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Raben-Apotheke Mildenau	Clobetasolpropionat	13k08-b30-287727	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342310	7
sanacorp	Clobetasolpropionat	13269508	1
sanacorp	Clobetasolpropionat	14188506	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1108044-03	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107608	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107609	2
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12342310	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13g23n01	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13269507	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	15234003	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1606022-02	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14188503	16
Caelo	Clobetasolpropionat	18300204	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	36/AKD2	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11300703	1
Sanacorp;19.03.15;87,60EUR	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Symbiotica / Noweda	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Symbiotica Spec.	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	CL0-B12153/0711	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	1108044-04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sybiotica/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Sybiotica/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1408018-03	1
Sybiotitica/Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107601	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12107602	3
WE: 20.01.16	Clobetasolpropionat	15234004	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	21
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	4
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	9
Caelo	Clobetasolpropionat	15439504	24
Caelo	Clobetasolpropionat		1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022	3
	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Phönix	Clobetasolpropionat		1

- 98 057 Spektren von 678 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 793 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 049
Typ B	0	490	0	112 024
Typ C	0	1617	86	98 057

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 % (> 98,7755 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	94,9501 % (> 94,7739 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Betamethasondipropionat, mikronisiert	10,39	45,64
Beclometasondipropionat	22,15	55,39
Dexamethasonacetat	31,47	—
Betamethasonvalerat	45,35	—
Triamcinolonacetonid	50,16	—
⋮	⋮	⋮
Oxybutyninhydrochlorid	>50	48,68
Gentamicinsulfat	>50	221,95
Natriumcitrat	>50	406,30
Natriumbenzoat	>50	591,91
Diphenylcyclopropenon	>50	679,21

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	18,11
22714	22714	0,00	13,80
22724	21092	3,80	10,39
24691	22714	7,05	16,05
21611	21611	0,00	15,58
21092	21092	0,00	11,76
21473	21473	0,00	16,20
21896	21896	0,00	11,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clonidinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20637-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Clonidinhydrochlorid	3	2	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Clonidinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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...	14H11-B04-311163	22967SI	40	20140929
Fagron	Clonidinhydrochl...	19B27-B02-361777	24687	40	20190607

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23228	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	23410	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	18B12-B04-353341	24443SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	19B27-B02-361777	24687SI [†]	40

- 112 174 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-298642	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	42

- 99 716 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 449
Typ B	0	337	3	112 174
Typ C	0	44	0	99 716

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 86,3636 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	49,95	–
Bismutgallat, basisches	68,04	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	8,01	53,05
21966	21966	0,00	65,65
22967	21966	11,38	50,87
24687	21966	12,73	51,36

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clotrimazol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20000-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Clotrimazol	9	9	467

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clotrimazol	13184113	21087	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	21114	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	21352	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	21353	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	153956	23791	40	20151215*
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	21207	40	20130823
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229	60	20151111*
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	20794	40	20120322
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	21259	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	21264	40	20140319

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 249 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clotrimazol	12320815	20861	30
Caelo	Clotrimazol	171116	23322	40
Caelo	Clotrimazol	17111616	23781	40
Caelo	Clotrimazol	190161	24512	40
Caelo	Clotrimazol	190162	24517	40
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	22793	40
Euro OTC	Clotrimazol	1703028	23129	40
Euro OTC	Clotrimazol	1808028	24298	40
Euro OTC	Clotrimazol	1902004	24461	40

- 112164 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2517 Spektren von 560 *Apo-Ident*-Kunden aus 495 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 466 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D.	Clotrimazol	14337801	1
AHD	Clotrimazol	13184105	1
AHD	Clotrimazol	1703028-03	1
AHD	Clotrimazol	1808028-01	1
AHD	Clotrimazol	1902004-01	1
Caelo	Clotrimazol	17360203	9
Caelo	Clotrimazol	18147216	3
AHD 27.10 Ek.7,07	Clotrimazol	1607046	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B35	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311054	4
AHD/Hedinger	Clotrimazol	14337807	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311102	3
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299959	2
Alliance Healthcare	Clotrimazol	1309034-01	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	AP1510003-01C	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	18147216	1
Fagron	Clotrimazol	16J07B02341842	2
Fagron	Clotrimazol	18A18B05352114	1
Alliance/Euro	Clotrimazol	1703028-01	1
Anzag	Clotrimazol	14C04-B30-2916618	1
Anzag	Clotrimazol	15G14-B06	1
Anzag	Clotrimazol	15395610	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Clotrimazol	1703028-01	1
Fagron	Clotrimazol	20120603	3
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-02	19
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-335773	1
apo ident	Clotrimazol	1607046-02	1
Apomix	Clotrimazol	14B05-B36	1
apomix/Phönix	Clotrimazol	15G14-B05-311103	3
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016CC	3
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016C	1
Audor Pharma	Clotrimazol	AP1306036-01C	1
Audor Pharma	Clotrimazol	1703028-02	1
Audor Pharma	Clotrimazol	1703/0016CC	1
Bombastus	Clotrimazol	Validierungsmessung	1
Bombastus	Clotrimazol	12320815	1
Bombastus	Clotrimazol	17360203	1
Caello/Anzag	Clotrimazol	14337815	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-b31-299954	2
Caelo	Clotrimazol	11-K21-N19	1
Caelo	Clotrimazol	20111115	1
Caelo	Clotrimazol	12159904	2
Caelo	Clotrimazol	11305511	1
Caelo	Clotrimazol	12E02-N12	2
Caelo	Clotrimazol	12320807	4
Caelo	Clotrimazol	20111018	1
Caelo	Clotrimazol	12320809	4
Caelo	Clotrimazol	12320808	11
Caelo	Clotrimazol	1259913	1
Caelo	Clotrimazol	1234567	1
Caelo	Clotrimazol	12B27-N05	2
Caelo	Clotrimazol	13184103	10
Caelo	Clotrimazol	26071305	1
Caelo	Clotrimazol	12320815	1
Caelo	Clotrimazol	11305507	1
Caelo	Clotrimazol	311111	1
Caelo	Clotrimazol	131841111	1
Caelo	Clotrimazol	1322401	1
Caelo	Clotrimazol	13224211	5
Caelo	Clotrimazol	11081201	1
Caelo	Clotrimazol	13224212	8
Caelo	Clotrimazol	412091-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	13224214	9
Caelo	Clotrimazol	13224216	9
Caelo	Clotrimazol	156546	1
Caelo	Clotrimazol	13224217	9
Caelo	Clotrimazol	415050-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	13324204	1
Caelo	Clotrimazol	1306036	1
Caelo	Clotrimazol	13224218	12
Caelo	Clotrimazol	418072-1-P	1
Caelo	Clotrimazol	14144905	17
Caelo	Clotrimazol	132243218	1
Caelo	Clotrimazol	1309034-02	3
Caelo	Clotrimazol	14144912	2
Caelo	Clotrimazol	14144911	13
Caelo	Clotrimazol	14C04-B30-291656	2
Caelo	Clotrimazol	14144918	12
Caelo	Clotrimazol	14144917	5
Caelo	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Caelo	Clotrimazol	14144913	2
Caelo	Clotrimazol	14337802	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	14337807	9
Caelo	Clotrimazol	143337811	1
Caelo	Clotrimazol	14337809	14
Caelo	Clotrimazol	14337815	9
Caelo	Clotrimazol	14337813	6
Caelo	Clotrimazol	14337817	14
Caelo	Clotrimazol	17011601	1
Caelo	Clotrimazol	14337824	3
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311057	1
Caelo	Clotrimazol	1409027-04	1
Caelo	Clotrimazol	14337818	10
Caelo	Clotrimazol	310316-5-461	1
Caelo	Clotrimazol	14337827	10
Caelo	Clotrimazol	15395602	16
Caelo	Clotrimazol	14337830	3
Caelo	Clotrimazol	1510003-01	4
Caelo	Clotrimazol	15395605	13
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291168	1
Caelo	Clotrimazol	141104C	1
Caelo	Clotrimazol	15395611	10
Caelo	Clotrimazol	1539613	1
Caelo	Clotrimazol	15395615	4
Caelo	Clotrimazol	1607046-01	5
Caelo	Clotrimazol	15295603	1
Caelo	Clotrimazol	15395617	9
Caelo	Clotrimazol	15395618	16
Caelo	Clotrimazol	16234503	12
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-322393	1
Caelo	Clotrimazol	16234505	19
Caelo	Clotrimazol	1623455	1
Caelo	Clotrimazol	160704601	1
Caelo	Clotrimazol	15395623	2
Caelo	Clotrimazol	16234513	15
Caelo	Clotrimazol	16234502	4
Caelo	Clotrimazol	1170717	1
Caelo	Clotrimazol	1703028-01	3
Caelo	Clotrimazol	162345135319	1
Caelo	Clotrimazol	16234517	5
Caelo	Clotrimazol	14101716	1
Caelo	Clotrimazol	17111604	6
Caelo	Clotrimazol	1711604	2
Caelo	Clotrimazol	17111612	1
Caelo	Clotrimazol	17111616	18
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02	1
Caelo	Clotrimazol	17111613	19
Caelo	Clotrimazol	1711606	1
Caelo	Clotrimazol	17111615	13
Caelo	Clotrimazol	162345225555	1
Caelo	Clotrimazol	17111608	9
Caelo	Clotrimazol	17360202	15
Caelo	Clotrimazol	14337824NP	1
Caelo	Clotrimazol	1703028-03	1
Caelo	Clotrimazol	17/25-B06-345048	1
Caelo	Clotrimazol	18147201	1
Caelo	Clotrimazol	171113608	1
Caelo	Clotrimazol	17260204	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Caelo	Clotrimazol	18147203	19
Caelo	Clotrimazol	1808028-01	1
Caelo	Clotrimazol	18147210	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	18147212	4
Caelo	Clotrimazol	19016103	3
Caelo	Clotrimazol	19016205	1
Caelo	Clotrimazol	18147217	2
Caelo	Clotrimazol	19016106	3
Caelo	Clotrimazol	19016107	6
Caelo	Clotrimazol	12I21-N04	1
Caelo	Clotrimazol	1210039-01	1
Caelo	Clotrimazol	16234506	1
Caelo	Clotrimazol	18147208	1
Caelo	Clotrimazol	17111606	14
Caelo	Clotrimazol	14337812	7
Caelo	Clotrimazol	14337829	19
Caelo	Clotrimazol	1409027-03	3
Caelo	Clotrimazol	132234216	1
Caelo	Clotrimazol	Fagron	1
Caelo	Clotrimazol	1711161	1
Caelo	Clotrimazol	18147102	14
Caelo	Clotrimazol	19B14-B01-359537	1
Caelo	Clotrimazol	12159911	2
Caelo	Clotrimazol	13184111	7
Caelo	Clotrimazol	15395604	13
Caelo	Clotrimazol	13224219	6
Caelo	Clotrimazol	12320814	9
Caelo	Clotrimazol	12E30-N07	1
Caelo	Clotrimazol	700135-0006	1
Caelo	Clotrimazol	16051913	1
Caelo	Clotrimazol	15395613	8
Caelo	Clotrimazol	1901606	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-294939	1
Caelo	Clotrimazol	14337811	4
Caelo	Clotrimazol	13184105	12
Caelo	Clotrimazol	17360204	13
Caelo	Clotrimazol	17360201	16
Caelo	Clotrimazol	19016116	2
Caelo	Clotrimazol	PC85	1
Caelo	Clotrimazol	17111601	8
Caelo	Clotrimazol	5117E-01276	1
Caelo	Clotrimazol	1210030-02	1
Caelo	Clotrimazol	1306036-01	3
Caelo	Clotrimazol	15395603	9
Caelo	Clotrimazol	18147101	18
Caelo	Clotrimazol	181471035763	1
Caelo	Clotrimazol	AP1510003-01C	1
Caelo	Clotrimazol	1906106	1
Caelo	Clotrimazol	18147103	9
Caelo	Clotrimazol	1882321	2
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311054	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02_330236	1
Caelo	Clotrimazol	16234515	1
Caelo	Clotrimazol	16234522	8
Caelo	Clotrimazol	14337828	10
Caelo	Clotrimazol	13224225	2
Caelo	Clotrimazol	12159916	6
Caelo	Clotrimazol	13224210	11
Caelo	Clotrimazol	1309034-C1	1
Caelo	Clotrimazol	13224215	3
Caelo	Clotrimazol	160614	1
Caelo	Clotrimazol	14337816	15
Caelo	Clotrimazol	1437816	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	16234509	9
Caelo	Clotrimazol	1150817/16234512	1
Caelo	Clotrimazol	19016202	1
Caelo	Clotrimazol	12159902	11
Caelo	Clotrimazol	12159913	9
Caelo	Clotrimazol	13224201	21
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-B31	1
Caelo	Clotrimazol	19016119	1
Caelo	Clotrimazol	16234523	1
Caelo	Clotrimazol	1711613	2
Caelo	Clotrimazol	14337819	6
Caelo	Clotrimazol	14337801	13
Caelo	Clotrimazol	16E20-B10	2
Caelo	Clotrimazol	16234501	7
Caelo	Clotrimazol	16234511	13
Caelo	Clotrimazol	16234512	14
Caelo	Clotrimazol	20160801	2
Caelo	Clotrimazol	16234520	17
Caelo	Clotrimazol	17053186	1
Caelo	Clotrimazol	170302803	1
Caelo	Clotrimazol	18147206	1
Caelo	Clotrimazol	18147211	13
Caelo	Clotrimazol	14C04B31-299954	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Caelo	Clotrimazol	153965604	1
Caelo	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Caelo	Clotrimazol	16B09B06311506	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329385	3
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-349662	1
Caelo	Clotrimazol	19016105	5
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291167	1
Caelo	Clotrimazol	14337832	1
Caelo	Clotrimazol	15395614	8
Caelo	Clotrimazol	15395610	6
Caelo	Clotrimazol	16234504	10
Caelo	Clotrimazol	1607046-02	4
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-325221	1
Caelo	Clotrimazol	16234521	5
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1
Caelo	Clotrimazol	2217Q-01276	1
Caelo	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Caelo	Clotrimazol	1539561	1
Caelo	Clotrimazol	1711603	2
Caelo	Clotrimazol	1711816	1
Caelo	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Caelo	Clotrimazol	19016104	2
Caelo	Clotrimazol	19016108	1
Caelo	Clotrimazol	18081408	1
Caelo	Clotrimazol	12320806	5
Caelo	Clotrimazol	12320813	3
Caelo	Clotrimazol	17111617	3
Caeolo/Gehe	Clotrimazol	16234521	1
Caesar & Loretz	Clotrimazol	16234504	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	17111604	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	17360204	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147103	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147216	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016105	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016106	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016108	1
Caesar u Loretz	Clotrimazol	15395613	1
Caesar u Loretz	Clotrimazol	16234501	1
Caesar&Loretz GmbH	Clotrimazol	14337814	1
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Clotrimazol	16234509	1
caesar&loretz GmbH,Phön...	Clotrimazol	15395614	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	13184111	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	14337807	1
Caesar&loretz,Phoenix	Clotrimazol	14144912	1
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	12320814	1
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	13224201	3
Cealo	Clotrimazol	17111612	1
Cealo/GEHE	Clotrimazol	18147101	2
Delta	Clotrimazol	1607046-01	1
Dr. Wolff	Clotrimazol	1409027-04	2
E Plus	Clotrimazol	1703028-02	1
E Plus	Clotrimazol	1808028-01	2
eurho	Clotrimazol	1309034-02	2
EuRho	Clotrimazol	1703028-02	1
EuRho	Clotrimazol	1108053-02	1
EuRho	Clotrimazol	1203040-02	2
EuRho	Clotrimazol	1203040-03	1
EuRho	Clotrimazol	1306036-01	2
EuRho	Clotrimazol	1210039-02	2
EuRho	Clotrimazol	1309034-02	1
EuRho	Clotrimazol	1409027-01	2
EuRho / Phoenix	Clotrimazol	1703028-01	1
EuRho AHC	Clotrimazol	1306036-01	1
EuRho/ Phoenix	Clotrimazol	160704602	1
EuRho/Kehr	Clotrimazol	1703028-02	1
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1210039-02	1
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1409027-01	1
EuRho/Phönix	Clotrimazol	1210039-2	1
EuRho/Sanacorp	Clotrimazol	16234522	1
Euro	Clotrimazol	1510003-01	2
Euro	Clotrimazol	160704601	1
Euro OT/Gehe	Clotrimazol	1409027-03	2
Euro OTC	Clotrimazol	20160801	3
Euro OTC	Clotrimazol	1209211276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	3912E-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	2313M01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-02	21
Euro OTC	Clotrimazol	30011402	1
Euro OTC	Clotrimazol	1306306-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	130603601	3
Euro OTC	Clotrimazol	130903401	5
Euro OTC	Clotrimazol	130903402	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-01	27
Euro OTC	Clotrimazol	23121408	1
Euro OTC	Clotrimazol	140902701	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02	39
Euro OTC	Clotrimazol	15010003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1510003_01	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000301	1
Euro OTC	Clotrimazol	H20160502	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234504	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-01	63
Euro OTC	Clotrimazol	170302801	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	13418014	1
Euro OTC	Clotrimazol	160802801	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028	1
Euro OTC	Clotrimazol	180002801	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028-02	21
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1306036	1
Euro OTC	Clotrimazol	170615C/1703028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	150003-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-03	19
Euro OTC	Clotrimazol	16074046-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	192004-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	38
Euro OTC	Clotrimazol	1808028_01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-02	8
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-03	9
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-01	24
Euro OTC	Clotrimazol	12082013C	1
Euro OTC	Clotrimazol	121003901	3
Euro OTC	Clotrimazol	21122013A	1
Euro OTC	Clotrimazol	15042014C	1
Euro OTC	Clotrimazol	15072014A	1
Euro OTC	Clotrimazol	22122014B	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309054-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	21052015B	1
Euro OTC	Clotrimazol	1605003C	1
Euro OTC	Clotrimazol	16B11-B04-320088	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-01	55
Euro OTC	Clotrimazol	1808028_02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040	1
Euro OTC	Clotrimazol	151003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	110501402	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02Mg10g	1
Euro OTC	Clotrimazol	160704601	5
Euro OTC	Clotrimazol	41(1808028-01)	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-01	19
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-0	1
Euro OTC	Clotrimazol	17A021	1
Euro OTC	Clotrimazol	1314Q1276	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234511	1
Euro OTC	Clotrimazol	14C04-B31-291660	1
Euro OTC	Clotrimazol	140927-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302803	1
Euro OTC	Clotrimazol	180802801	2
Euro OTC	Clotrimazol	180802802	1
Euro OTC	Clotrimazol	1902004-01	14
Euro OTC	Clotrimazol	190200401	1
Euro OTC	Clotrimazol	17111606	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	700135	2
Euro OTC	Clotrimazol	20130512	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	1
Euro OTC	Clotrimazol	17053183	1
Euro OTC	Clotrimazol	17360201	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027	6
Euro OTC	Clotrimazol	140902702	3
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-03	33
Euro OTC	Clotrimazol	160704602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
euro//Noweda	Clotrimazol	1808028-01	1
EUro/AHD	Clotrimazol	1210039-01	2
Euro/Noweda	Clotrimazol	1510003-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	6051501	1
Euroo / Phönix	Clotrimazol	1409027-02	3
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-01	48
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-04	27
Euro OTC	Clotrimazol	1607064-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	22091806	1
Euro OTC	Clotrimazol	1609046-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	140927-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-02	20
Euro OTC	Clotrimazol	130636-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	2214A-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028-01	38
Euro OTC	Clotrimazol	16234505	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-02	27
Europ Ots Pharma	Clotrimazol	13184105	1
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-01	1
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-02	1
europharma	Clotrimazol	1306036-01	1
EuroTOC / Noweda	Clotrimazol	1409027-03	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294935	4
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344818	6
Fagron	Clotrimazol	11E17-N10	2
Fagron	Clotrimazol	20111018	2
Fagron	Clotrimazol	12I21N04	1
Fagron	Clotrimazol	20151112-3	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	7
Fagron	Clotrimazol	11G15-N10	1
Fagron	Clotrimazol	12121-N04	2
Fagron	Clotrimazol	12F02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	1221n04	1
Fagron	Clotrimazol	9041304	1
Fagron	Clotrimazol	12/21-N04	3
Fagron	Clotrimazol	1221N04	1
Fagron	Clotrimazol	13224201	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291656	10
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30	1
Fagron	Clotrimazol	1309034-01	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291167	5
Fagron	Clotrimazol	14b05b36291166	1
Fagron	Clotrimazol	14223201	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294939	6
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293544	5
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293542	3
Fagron	Clotrimazol	14b05-b36-291166	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291661	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291165	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294951	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294932	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299954	7
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299960	6
Fagron	Clotrimazol	14E26-B02	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299942	1
Fagron	Clotrimazol	1409027-02	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299943	6
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-299941	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	14C04-B312-299959	1
Fagron	Clotrimazol	15g14-b06-311054	1
Fagron	Clotrimazol	15G14B06311054	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311103	5
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311507	5
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311506	4
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/00227A	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Fagron	Clotrimazol	160704602	1
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-327611	2
Fagron	Clotrimazol	1703028-01	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04_332114	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-330216	5
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04332114	1
Fagron	Clotrimazol	16234521	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-334768	1
Fagron	Clotrimazol	16J07_B02	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340511	2
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-338577	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-341842	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345045	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345407	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-347865	4
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344817	3
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-347476	2
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-349161	2
Fagron	Clotrimazol	18a18-b05-348429	1
Fagron	Clotrimazol	700120-0003	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350778	5
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-353348	1
Fagron	Clotrimazol	700135-0003	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350781	1
Fagron	Clotrimazol	18A18B05	1
Fagron	Clotrimazol	18147217	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-327349	5
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359532	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1711/0077A	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359537	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-361607	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-353892	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-294935	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-Bo5-311101	1
Fagron	Clotrimazol	1210039-01	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-324555	3
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350780	4
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299941	2
Fagron	Clotrimazol	12B27-N05	3
Fagron	Clotrimazol	12E30-N02	1
Fagron	Clotrimazol	11L12-N10	5
Fagron	Clotrimazol	12A05-N10	2
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345044	2
Fagron	Clotrimazol	11K21-N19	1
Fagron	Clotrimazol	12E02-N12	9
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-352114	2
Fagron	Clotrimazol	12I16-N04	1
Fagron	Clotrimazol	11A05-N14	2
Fagron	Clotrimazol	12/21-N01	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	20171127Ma1	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340513-201	1
Fagron	Clotrimazol	20170427Ma9	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294940	1
Fagron	Clotrimazol	12K15-N01	1
Fagron	Clotrimazol	13C25-N10	9
Fagron	Clotrimazol	17A19-804-38560	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-333606	2
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-293544	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-31105	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-363547	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-338283	3
Fagron	Clotrimazol	3716Q-01276	1
Fagron	Clotrimazol	12a05-n10	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-326010	3
Fagron	Clotrimazol	16607-B02-333606	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06	1
Fagron	Clotrimazol	12e02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321598	9
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-32197	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/160/00058	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/150570016b	1
Fagron	Clotrimazol	14C04B32291657	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311100	11
Fagron	Clotrimazol	C22H17CIN2	1
Fagron	Clotrimazol	4812E-01276 (NP)	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291168	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/1307/0065A	2
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-348429	2
Fagron	Clotrimazol	14b05-B36-291167	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Fagron	Clotrimazol	18610_B06	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311055	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-352708	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311785	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291166	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293543	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-2991166	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299944	2
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321597	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329386	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340513	4
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-344819	1
Fagron	Clotrimazol	1A1-B05-34765	1
Fagron	Clotrimazol	14C04B31	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05	4
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/0027A	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-337573	3
Fagron	Clotrimazol	17360201	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344816	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-347864	4
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329385	2
Fagron	Clotrimazol	2616A-01276	1
Fagron	Clotrimazol	14B05B35294935	1
Fagron	Clotrimazol	12E30-N07	11
Fagron	Clotrimazol	14337801	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	14337818	1
Fagron	Clotrimazol	1510003-01	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311056	1
Fagron	Clotrimazol	14337827	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-SB04-332097	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-291660	2
Fagron	Clotrimazol	14B05B36291167	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-352115	2
Fargon	Clotrimazol	16234511	1
Fargon/Phönix	Clotrimazol	18147103	1
Fargron / Noweda	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Fiebig	Clotrimazol	1607046-02	1
Fiebig	Clotrimazol	1703028	1
Fiebig	Clotrimazol	1703028-03	1
Fiebig	Clotrimazol	1808028-02	1
Fiebig 10.06.13 ek: 8,58EUR	Clotrimazol	12E30-N07	1
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234501	1
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234509	1
Fischar/Gehe	Clotrimazol	20111018	1
Fragron/noweda	Clotrimazol	CLT/1601/0005B	1
Fragron/noweda	Clotrimazol	17A19-B04	1
Gatt-Koller	Clotrimazol	201714s9	1
Gatt-Koller	Clotrimazol	1801870	1
Gehe	Clotrimazol	1108053-01	1
Gehe	Clotrimazol	12/21-N01	1
Gehe	Clotrimazol	11K21-N19	1
Gehe	Clotrimazol	13184103	1
Gehe	Clotrimazol	1306036-01	3
Gehe	Clotrimazol	121003902	1
Gehe	Clotrimazol	13224216	1
Gehe	Clotrimazol	1309034-01	1
Gehe	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Gehe	Clotrimazol	14337815	2
Gehe	Clotrimazol	1409027-02	1
Gehe	Clotrimazol	15G14-B05	1
Gehe	Clotrimazol	16E20-B10-321598	1
Gehe	Clotrimazol	16234513	1
Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
GEHE	Clotrimazol	1607046-02	1
GEHE	Clotrimazol	16234513	1
GEHE	Clotrimazol	177111613	1
GEHE	Clotrimazol	16J07-B02	1
GEHE	Clotrimazol	18147103	1
GEHE	Clotrimazol	18147210	2
Caelo	Clotrimazol	130603601	1
Caelo	Clotrimazol	14144914	8
Euro OTC	Clotrimazol	120304002	1
Caelo	Clotrimazol	1070716	1
Caelo	Clotrimazol	170302801	2
Caelo	Clotrimazol	17111603	3
Caelo	Clotrimazol	10247328	3
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-320088	6
Caelo	Clotrimazol	14337814	8
Guangzhou Hanpu Pharmac.	Clotrimazol	1703028-02	1
Guangzhou Hanpu Pharmac. ...	Clotrimazol	1409027-03	1
Guangzhou Hanpu Pharmac. ...	Clotrimazol	1510003-01	1
Guangzhou Hanpu Pharmac. ...	Clotrimazol	1510003-02	1
Hedinger/Alliance H.	Clotrimazol	15395617	1
Hedinger/Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Henry Lamotte oils GmbH	Clotrimazol	18147203	1
Jenne	Clotrimazol	18147103	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-b30-291656	1
Kehr	Clotrimazol	1808028-01	1
Klenk	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Klosterring	Clotrimazol	6234505	1
Klosterring	Clotrimazol	16234512	1
Klosterring	Clotrimazol	17111615	2
L12	Clotrimazol	16234512	1
L12	Clotrimazol	17111606	1
L12	Clotrimazol	17360204	1
Martin Apo	Clotrimazol	31117/1	1
Midas	Clotrimazol	1703028-01	1
Midas	Clotrimazol	1703028-03	1
Midas	Clotrimazol	1808028-02	1
Noweda	Clotrimazol	1203040-03	2
Noweda	Clotrimazol	20111115	1
Noweda	Clotrimazol	13224201	1
Noweda	Clotrimazol	13224217	1
Noweda	Clotrimazol	1409027-02	1
Noweda	Clotrimazol	14337801	1
Noweda	Clotrimazol	1409027	1
Noweda	Clotrimazol	14337816	1
Noweda	Clotrimazol	1510003-01	2
Noweda	Clotrimazol	15G14-B05-316483	2
Noweda	Clotrimazol	16234511	1
Noweda	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1
Noweda	Clotrimazol	16234517	2
Noweda	Clotrimazol	17111608	1
Caelo	Clotrimazol	1409027-02	2
Noweda 07.07.2015	Clotrimazol	14144913	1
Bombastus	Clotrimazol	1607046-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	170302802	1
Noweda/Apomix	Clotrimazol	15G14-B05-311100	1
Caelo	Clotrimazol	13224221	2
Euro OTC	Clotrimazol	14144914	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-336568	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06352708	1
Noweda/Fargon	Clotrimazol	17A19-B04-336568	1
Oberlinden Apotheke	Clotrimazol	201401300378	2
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027_03	1
p&m cosmetics/gehe	Clotrimazol	16J07-B02-335773	2
phoenix	Clotrimazol	16234512	1
Phoenix	Clotrimazol	12A05-N10	1
Phoenix	Clotrimazol	13224215	1
Phoenix	Clotrimazol	1309034-02	1
Phoenix	Clotrimazol	14c04b31	1
Phoenix	Clotrimazol	14337812	1
Phoenix	Clotrimazol	17111601	1
Phoenix 23.10.14 5,50	Clotrimazol	1309034-02	1
PHOENIX am 22.01.2014	Clotrimazol	1306036-01	1
Caelo	Clotrimazol	17111605	13
phönix	Clotrimazol	11305513	1
phönix	Clotrimazol	14337818	1
phönix	Clotrimazol	16B11-B04-327611	1
phönix	Clotrimazol	16234512	1
Phönix	Clotrimazol	13C25-N10	1
Phönix	Clotrimazol	16234505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Clotrimazol	15395618	1
Phönix	Clotrimazol	18G10-B06-354620	2
PHÖNIX	Clotrimazol	18147203	1
Caelo	Clotrimazol	16234525	2
Phönix Gotha	Clotrimazol	14337811	1
Phönix WE:23.10.17 EK:...	Clotrimazol	16234521	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-335773	1
sanacorp	Clotrimazol	14144918	1
Sanacorp	Clotrimazol	12159902	1
Sanacorp	Clotrimazol	1203040-03	1
Sanacorp	Clotrimazol	12320814	1
Sanacorp	Clotrimazol	1230805	1
Sanacorp	Clotrimazol	13184105	1
Sanacorp	Clotrimazol	13224214	2
Sanacorp	Clotrimazol	105/AKD1	1
Sanacorp	Clotrimazol	14144905	1
Sanacorp	Clotrimazol	13224219	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD3	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD6	1
Sanacorp	Clotrimazol	14337817	1
Sanacorp	Clotrimazol	16E20-B10-327349	1
Sanacorp	Clotrimazol	15g14-b05-311100	1
Sanacorp	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Sanacorp	Clotrimazol	16J07-B02-338283	1
Sanacorp	Clotrimazol	17360203	1
Sanacorp	Clotrimazol	17360201	1
Sanacorp	Clotrimazol	18147102	1
Sanacorp	Clotrimazol	18147212	1
Caelo	Clotrimazol	1105014-02	1
Caelo	Clotrimazol	11/22-N10	1
Caelo	Clotrimazol	11305506	2
Caelo	Clotrimazol	13148007	1
Caelo	Clotrimazol	108/AKD1	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02	1
Sino Phyto	Clotrimazol	13224210	2
Stumpf	Clotrimazol	12159902	1
Caelo	Clotrimazol	12320805	4
Vdl 14.07.14	Clotrimazol	13224225	1
Caelo	Clotrimazol	11305513	8
VDL;11.06.15;27,90EUR	Clotrimazol	14337807	1
WE Phönix.01.12.2016 ...	Clotrimazol	15395618	1
wepa/Sanaco	Clotrimazol	14337819	1
	Clotrimazol	1306036-01	1
Caelo	Clotrimazol		7
Caelo	Clotrimazol	13184113	2
Caelo	Clotrimazol	13224220	6
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	39
Euro OTC	Clotrimazol		3
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	7
Fagron	Clotrimazol		2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	8
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	7
Caelo	Clotrimazol	13224204	2
	Clotrimazol	14C04-B30-291661	1

- 97 243 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 640 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 249
Typ B	0	350	0	112 164
Typ C	0	2497	20	97 243

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 % (> 99,8881 %)	99,2054 % (> 99,0862 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bifonazol	20,02	—
Ciprofloxacinhydrochlorid	47,06	—
Midazolamhydrochlorid	58,78	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu 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	3,47	37,51
21087	23791	3,00	35,72
21114	23791	2,73	34,81
21207	22229	6,25	33,79
21259	22229	6,57	36,99
21264	22229	4,42	34,13
21352	22229	4,24	34,46
21353	22229	4,35	33,93
22229	22229	0,00	35,92
23791	23791	0,00	35,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Coffein
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20962-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Coffein	5	4	58

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Coffein	12317911	21089	40	20121113
Caelo	Coffein	12317911	21205	40	20121113
Caelo	Coffein	13233105	21456	60	20131008
Caelo	Coffein	13233104	21548	60	20131008
Euro OTC	Coffein	1211012-01	20962	40	1412248
Euro OTC	Coffein	1808017	24199	40	20180905*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Coffein	15082303	22823	40
Euro OTC	Coffein	1603009	22517	40
Euro OTC	Coffein	1703006	23140	40
Euro OTC	Coffein	1907006	24784	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 163 Spektren von 101 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Coffein	KNC1294J14	2
Bombastus	Coffein	1307049-01	1
Caelo	Coffein	11076807	2
Caelo	Coffein	12093410	2
Caelo	Coffein	12317904	2
Caelo	Coffein	12317902	1
Caelo	Coffein	12093418	2
Caelo	Coffein	12317914	2
Caelo	Coffein	13233111	5
Caelo	Coffein	15054704	2
Caelo	Coffein	15054709	2
Caelo	Coffein	15082311	1
Caelo	Coffein	12093402	2
Caelo	Coffein	1503020-01	2
Caelo	Coffein	15375007	2
Caelo	Coffein	15082315	1
Caelo	Coffein	1703006-01	3
Caelo	Coffein	18011906	4
Caelo	Coffein	1808017-01	1
Caelo	Coffein	11111111	1
Caelo	Coffein	17173704	4
Caelo	Coffein	12317909	7
Caelo	Coffein	3212E-01281	1
Caelo	Coffein	15375006	2
Caelo	Coffein	18011911	7
Caelo	Coffein	18011901	4
Caelo	Coffein	18011902	2
Caelo	Coffein	18011920	1
Caelo	Coffein	18011915	4
Caelo	Coffein	18077906	1
Caelo	Coffein	9301807	1
Caelo	Coffein	12317906	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Coffein	15375012	4
Caelo	Coffein	17173707	1
Caelo	Coffein	15372012	1
EuRho	Coffein	17030006-02	2
Euro OTC	Coffein	26081406	1
Euro OTC	Coffein	180881701	1
Euro OTC	Coffein	1603009/01	1
Euro OTC	Coffein	1411015-01	4
Euro OTC	Coffein	1503020-01	6
Euro OTC	Coffein	1503020-02	8
Euro OTC	Coffein	1307049-01	4
Euro OTC	Coffein	1603009-01	2
Euro OTC	Coffein	291001903	2
Euro OTC	Coffein	1603009-02	3
Euro OTC	Coffein	31071701	1
Euro OTC	Coffein	1703006-02	2
Euro OTC	Coffein	5101701	1
Euro OTC	Coffein	1109017-01	1
Euro OTC	Coffein	1808017-01	3
Euro OTC	Coffein	160300901	2
Euro OTC	Coffein	1211012-02	1
EUro/AHD	Coffein	121012-01	1
EUro/AHD	Coffein	1307049-01	1
Euro/Noweda	Coffein	1703006-01	1
Euro OTC	Coffein	325241AX20	1
Euro OTC	Coffein	1703006-01	18
Fagron	Coffein	15H11-B02	1
Gatt-Koller	Coffein	1803747	1
Gatt-Koller / Phoenix	Coffein	5898/12135213	2
Merck	Coffein	MerckReagenziensatz	1
Noweda	Coffein	1404026-01	1
Caelo	Coffein	1211012-01	1
Phönix	Coffein	1603009-02	1
Euro OTC	Coffein	16462119	1
Caelo	Coffein	13233105	4
Euro OTC	Coffein	1211012-01	1
Reagenz	Coffein		1

- 99 597 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 066 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coffein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	108 389
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	163	0	99 597

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 96,3190 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	59,27	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	50,22
21205	24199	2,35	51,90
21456	24199	4,35	51,04
21548	20962	5,64	47,75
24199	24199	0,00	53,36
21089	24199	2,83	52,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colecalciferol-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20921-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	11	3	11

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 189 Spektren aus insgesamt 1901 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1806003	24158	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1812010	24416	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1901050	24458	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1012025-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1508032-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1701053-01	11
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	150803201	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1707027-01	17
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1801038-01	4
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1802014-01	16
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	170153-01	5
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1806003-01	28
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1602019-01	1
Caelo	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1602019-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	L1403012-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1502021-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1210051-01	1

- 99 670 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 189
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	90	0	99 670

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
SyrSpend [®] SF Alka	19,76	–
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	26,14	–
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	27,00	–
Reisstärke	28,82	–
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	39,85	–
Kartoffelstärke	39,87	–
Uridin	42,22	–
Calciumcitrat-Tetrahydrat	45,49	–
SyrSpend [®] SF pH4	47,21	–
Calciumglycerophosphat	49,92	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24603	24603	0,00	32,25
21914	21949	1,71	17,86
21949	21949	0,00	17,91
20921	20921	0,00	31,39
22504	22504	0,00	19,47
21240	23007	7,17	31,52
22749	22749	0,00	19,47
23007	23007	0,00	33,46
23740	23740	0,00	18,32
23944	23944	0,00	29,03
23965	23965	0,00	29,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colistinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20318-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Colistinsulfat	9	5	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	22974	40	20160418
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	23026	40	20160627
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	23027	40	20160418
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	13G05-N01	20915	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	21209	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	14E02-B03	21346	40	1501654
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01-324216	22973	40	20160706

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 169 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 309 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1601026C	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1610012C	1
Caelo	Colistinsulfat	1602021-01	1
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044-01	1
Fagron	Colistinsulfat	15E15-B01-315340	1
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	2

- 99 752 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 119 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 169
Typ B	0	205	0	112 309
Typ C	0	8	0	99 752

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiol-Hemihydrat	21,44	—
Bacitracin	22,22	—
Nystatin	22,88	—
Calciumpantothenat	24,22	—
Thiaminchloridhydrochlorid	25,44	—
Polymyxin-B-sulfat	25,73	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	29,64	—
Citrullin	30,84	—
Magnesiumcitrat	34,12	—
Clindamycinhydrochlorid	36,45	—
Amphotericin B	39,71	—
Minoxidil	47,05	—
Menthol	55,99	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22695	22695	0,00	28,31
23026	21346	12,89	22,22
20915	22371	2,37	24,06
21209	21619	3,13	26,40
21619	21619	0,00	26,04
21852	21852	0,00	25,05
22973	21852	1,28	24,93
21346	21346	0,00	22,45
22974	21852	7,74	23,48
23027	21346	9,50	23,03
22371	22371	0,00	23,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cyanocobalamin / Ethinylestradiol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20950-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cyanocobalamin	7	3	12
Ethinylestradiol	4	1	9

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Ethinylestradiol* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Ethinylestradiol	
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Ethinylestradiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Cyanocobalamin	13342803	21299	40	AR-15-FG-005429-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479	60	AR-15-FG-014917-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI	30	AR-15-FG-014917-01
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441	60	20160309*
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI	60	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635	60	AR-15-FG-005214-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872	60	0000010479
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI	45	0000010479
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536	30	20160509*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI	30	20160509*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1812011	24465	40	20190205*
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	20950	40	1402058
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705	55	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI	56	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	24584	40	20180810

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 107 663 Spektren aus insgesamt 1901 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	09351704	20858	40
Caelo	Cyanocobalamin	16015411	23761	40
Caelo	Cyanocobalamin	162215	23790	40
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075	40
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI [†]	30
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI [†]	10
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958SI [†]	43
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075SI	30
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	24584SI [†]	40

- 112 201 Spektren aus insgesamt 2287 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	9373503	2
Caelo	Cyanocobalamin	9324113	1
Caelo	Cyanocobalamin	9351704	1
Caelo	Cyanocobalamin	1604017-01	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324102	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Cyanocobalamin	9324102	1
Euro OTC	Cyanocobalamin	5061204	1
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	2
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	1
Fagron	Cyanocobalamin	17A27-B04	1
Fagron	Cyanocobalamin	13124-B01-292062	1
Fagron	Cyanocobalamin	17A27-B04-339672	1
Fagron	Cyanocobalamin	15H31-B02-315113	1
Fagron	Ethinylestradiol	14e15b03296049	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-333326	1
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-353920	1
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-351832	2
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-320666	1
Fagron	Ethinylestradiol	84100720	1
Fagron	Ethinylestradiol	13G03-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	1
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	1

- 99 733 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 103 Chargen von 702 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	107 663
Typ B	0	290	23	112 201
Typ C	0	21	6	99 733

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 %)	92,6518 % (> 91,6933 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	77,7778 % (> 66,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Ethinylestradiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	14,86	—
Methylcobalamin	20,98	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	27,68	—
Minoxidil	31,76	—
Magnesiumcitrat	31,86	—
Methylprednisolon	35,51	—
Prednison	35,96	—
Aescin, wasserlöslich	38,55	—
Levothyroxin-Natrium	44,37	—
Polymyxin-B-sulfat	48,31	—
Gelatine, weiß	48,59	—
Triamcinolon, mikronisiert	49,18	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	53,97	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Ethinylestradiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21479	21479	0,00	17,28
24584	20950	10,17	21,43
21635	21635	0,00	16,79
21867	21867	0,00	14,86
21872	21872	0,00	20,98
24465	24465	0,00	24,30
20950	20950	0,00	20,60
21916	20950	7,53	19,77
21958	21705	4,57	21,15
22441	22441	0,00	26,94
21705	21705	0,00	21,04
22536	22536	0,00	28,38
21299	21299	0,00	16,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cyproteronacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20593-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetat; Cyproteronum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cyproteronacetat	8	2	32

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Cyproteronacetat	
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988	40	20140617
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	24814	40	20181213
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875	40	20161201*
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	24317	40	20181108*
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	21262	40	1501534
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985	75	1602654
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665	40	20150921
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238	40	20170501
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238SI	20	20170501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 294 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cyproteronacetat	1903011	24609	40
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	24289	40
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988SI [†]	20
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	24814SI [†]	40
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875SI [†]	30
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	24317SI [†]	20
Euro OTC	Cyproteronacetat	1903011	24609SI	20
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985SI [†]	23
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665SI [†]	33
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	24289SI	20

- 112 228 Spektren aus insgesamt 2287 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 48 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Cyproteronacetat	cpa140201cp	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	X03-181002-m0C	1
Caelo	Cyproteronacetat	13j16-n04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cyproteronacetat	17D11-B07-334581	3
Caelo	Cyproteronacetat	CPA150301	1
Ebert-Jacobi	Cyproteronacetat	16K09-B04-329036	1
Fagron	Cyproteronacetat	12F25-N09	3
Fagron	Cyproteronacetat	12D02-N13	1
Fagron	Cyproteronacetat	12L19-N05	3
Fagron	Cyproteronacetat	13/09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	13j16n04	1
Fagron	Cyproteronacetat	13j16-no4	1
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-315381	2
Fagron	Cyproteronacetat	16K09-B04-329037	1
Fagron	Cyproteronacetat	EU-CPA-170301	1
Fagron	Cyproteronacetat	18041805	1
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-338440	1
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-336729	2
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	3
Fagron	Cyproteronacetat	20101807	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-355388	1
Fagron	Cyproteronacetat	8B11-N06	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-354474	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-354476	1
Fagron	Cyproteronacetat	B0392/110020	3
Fagron	Cyproteronacetat	13/16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352307	1
Fagron	Cyproteronacetat	18B05_B05_346309	1
Fagron	Cyproteronacetat	12J24-N02	1
Sanacorp	Cyproteronacetat	18B05-B05-346307	1
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	1

- 99 712 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 092 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 294
Typ B	0	262	24	112 228
Typ C	0	39	9	99 712

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 %)	91,6084 % (> 90,5594 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	81,2500 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prilocainhydrochlorid	29,89	—
Omeprazol	37,91	—
Griseofulvin	55,58	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21985	21985	0,00	39,06
22665	21985	2,24	41,33
22875	22875	0,00	39,51
23238	24317	1,64	40,80
21262	21262	0,00	40,07
23988	21985	1,80	40,27
24317	24317	0,00	41,94
24814	21985	2,55	43,88

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cystin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20515-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cystin	6	2	8

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Cystin	
Acetylcystein	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
Euro OTC	Cystin	1610013	22863	40	20161110*
Euro OTC	Cystin	1801016	23879	40	20180126*
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	23767	40	20150616

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cystin	1811005	24332	40
Euro OTC	Cystin	1904022	24617	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cystin	2081301	1
Euro OTC	Cystin	26081408	1
Euro OTC	Cystin	3021502	1
Euro OTC	Cystin	30041809	1
Euro OTC	Cystin	1801016-01	2
Euro OTC	Cystin	1207013-01	2
Euro OTC	Cystin	1204090	1
Fagron	Cystin	12D26-B04-285823	2
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	1

- 99 748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	12	0	99 748

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lysinhydrochlorid	38,63	—
Levocarnitin	59,10	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,06	51,11
21715	22523	3,55	50,31
22523	22523	0,00	51,70
22863	22863	0,00	52,41
23767	23879	5,81	51,56
23879	23879	0,00	52,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dapson**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 22489-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dapson	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 530 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dapson	16073502	22577	40
Caelo	Dapson	182792	24400	40
Caelo	Dapson	16073502	22736	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 530
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sulfadiazin	56,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24727	24727	0,00	64,62
22489	22489	0,00	56,02
23301	23301	0,00	61,49

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dequaliniumchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20350-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dequaliniumchlorid	10	4	68

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	21296	40	1412076
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387	60	20121228
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953	40	20150622
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	23121	40	1707614
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362	40	20160219*
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	24403	40	20160219*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617	60	20140623
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295	60	20160121*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	24142	40	1809202
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	21269	40	20130121
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266	40	20150226

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 169 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077503	20716	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	180794	24011	40
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009	24082	40
Fagron	Dequaliniumchlorid	11D29-N11	20660	80
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387 [†]	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387SI [†]	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953SI [†]	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362SI [†]	40
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617SI [†]	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295SI [†]	60
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266SI [†]	40

- 111834 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 188 Spektren von 131 *Apo-Ident*-Kunden aus 76 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 67 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Dequaliniumchlorid	15218401	1
Alliance Health	Dequaliniumchlorid	12077508	1
Allianz Healthcare	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Anzag	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
Anzag ek:7.89EUR	Dequaliniumchlorid	11166204	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-02	5
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077510	7
Caelo	Dequaliniumchlorid	220812K2	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361911	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	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	15218401	7
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218404	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402801	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18015802	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402807	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	10879409	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-342302	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	152184	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166204	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	1405012-02	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166209	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	3613A-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	215I-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218410	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	5315I-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18015801	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077508	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	13/26-N10	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402805	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079404	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	13348805	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079403	3
EuRho	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1
EuRho/ Anzag	Dequaliniumchlorid	80(1804009-01)	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-01	15
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	15061204	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-02	4
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009-01	5
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-03	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1103045-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1110002-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-02	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	11091701	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	81(1804009-01)	1
Euro/Sanacorp	Dequaliniumchlorid	1512032-02	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1010022-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-01	7
Fag / Noweda	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	12D05-N09	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	1407029-01	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	12B14-N01	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-342302	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-346969	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	10H05-N07	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-304432	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03-292286	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-316267	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	2
Gatt-Koller	Dequaliniumchlorid	1800212	1
Gehe	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	14072901	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16B04304432	1
Th. Geyer	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-354618	1
Klosterring	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
L30	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
Lamotte/Spangroh	Dequaliniumchlorid	15218404	1
Lebsa/AHD	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
LEBSA/Phoenix	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Noweda	Dequaliniumchlorid	12b14-n05	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218407	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	10127-N02Retest	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
S.Binder	Dequaliniumchlorid	1210008-04	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Wepa Apothekenbedarf	Dequaliniumchlorid	151203202	1
Caelo	Dequaliniumchlorid		1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	6
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	5
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	1
Fagron	Dequaliniumchlorid		1

- 99 572 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 050 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 169
Typ B	0	600	80	111 834
Typ C	0	145	43	99 572

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 %)	88,2353 % (> 87,7941 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	77,1277 % (> 75,5319 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	38,08	—
Serin	48,79	—
Cholinhydrogentartrat	59,49	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	23,50	61,37
21387	21296	8,68	58,05
22953	21296	20,63	59,70
24142	24142	0,00	67,26
21296	21296	0,00	56,91
21617	21296	11,71	56,91
24403	24403	0,00	54,47
22295	22295	0,00	55,95
23121	23121	0,00	55,23
23266	22295	8,75	58,49
23362	23362	0,00	58,09

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dexamethason
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20009-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dexamethason	8	8	209

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Dexamethason	
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Validierung mit Typ B-Spektren
Dexamethasonisonicotinat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethason	13084315	21403	60	AR-15-FG-006810-01
Caelo	Dexamethason	15054627	23169	40	20150420
Caelo	Dexamethason	190221	24504	40	20190214*
Caelo	Dexamethason	190221	24504SI	40	20190214*
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21289	40	1407432
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850	60	20130328
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914	40	20161212*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914SI	37	20161212*
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168	40	20160711
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	24705	40	20190403

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 108 142 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dexamethason	13084306	21062	60
Caelo	Dexamethason	171042	23331	40
Caelo	Dexamethason	172856	23841	40
Caelo	Dexamethason	190865	24742	40
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	21078	60
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692	40
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136	40
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	24573	40
Caelo	Dexamethason	15054627	23169SI [†]	20
Caelo	Dexamethason	171042	23331SI	24
Caelo	Dexamethason	172856	23841SI	40
Caelo	Dexamethason	190865	24742SI	40
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850SI [†]	45
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692SI	26
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136SI	33
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168SI [†]	30
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	24573SI	40
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	24705SI [†]	40

- 111 816 Spektren aus insgesamt 2283 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die 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 Verkaufsbehälter 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.

- 986 Spektren von 376 *Apo-Ident*-Kunden aus 219 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 209 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Dexamethason	17L19-B03-344099	1
AHD	Dexamethason	1806023-01	1
ALH	Dexamethason	15054617	2
Alliance/Caeolo	Dexamethason	19086503	1
Anzag	Dexamethason	1233305	1
Anzag	Dexamethason	17332404	1
Caelo	Dexamethason	1708804-01	1
Bombastus	Dexamethason	150546629	1
Caelo	Dexamethason	10369921	2
Caelo	Dexamethason	12033305	4
Caelo	Dexamethason	9383631	1
Caelo	Dexamethason	12033308	2
Caelo	Dexamethason	12165803	1
Caelo	Dexamethason	12033304	1
Caelo	Dexamethason	12033315	4
Caelo	Dexamethason	12091306	1
Caelo	Dexamethason	3084310	1
Caelo	Dexamethason	13084307	2
Caelo	Dexamethason	13084309	1
Caelo	Dexamethason	13084313	2
Caelo	Dexamethason	13084316	3
Caelo	Dexamethason	13084317	6
Caelo	Dexamethason	13352302	9
Caelo	Dexamethason	13084319	4
Caelo	Dexamethason	1203304788	1
Caelo	Dexamethason	13352312	13
Caelo	Dexamethason	15054602	6
Caelo	Dexamethason	13342310	1
Caelo	Dexamethason	15054605	6
Caelo	Dexamethason	15054609	4
Caelo	Dexamethason	15054614	4
Caelo	Dexamethason	160821D	1
Caelo	Dexamethason	15054616	4
Caelo	Dexamethason	15054623	7
Caelo	Dexamethason	15054620/170314D	1
Caelo	Dexamethason	15054629	9
Caelo	Dexamethason	1504631	1
Caelo	Dexamethason	17104202	1
Caelo	Dexamethason	161001-01	1
Caelo	Dexamethason	17104205	4
Caelo	Dexamethason	17081716	1
Caelo	Dexamethason	17104203	3
Caelo	Dexamethason	18121709	1
Caelo	Dexamethason	1714203	1
Caelo	Dexamethason	171042165511	1
Caelo	Dexamethason	111055-02	1
Caelo	Dexamethason	11105502	1
Caelo	Dexamethason	17332414	6
Caelo	Dexamethason	17332415	1
Caelo	Dexamethason	17332419	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	13352303	1
Caelo	Dexamethason	17332417	2
Caelo	Dexamethason	17332416	2
Caelo	Dexamethason	19022101	14
Caelo	Dexamethason	19022103	2
Caelo	Dexamethason	19022107	2
Caelo	Dexamethason	15054621	6
Caelo	Dexamethason	12033301	3
Caelo	Dexamethason	19086503	7
Caelo	Dexamethason	14196402	3
Caelo	Dexamethason	15054610	1
Caelo	Dexamethason	17332408	9
Caelo	Dexamethason	17104201	1
Caelo	Dexamethason	17104204	5
Caelo	Dexamethason	1303007-03	1
Caelo	Dexamethason	19086504	2
Caelo	Dexamethason	13084320	2
Caelo	Dexamethason	17104211	19
Caelo	Dexamethason	13084304	1
Caelo	Dexamethason	17332402	7
Caelo	Dexamethason	17332412	7
Caelo	Dexamethason	13084305	4
Caelo	Dexamethason	17332415-D20180115Ma	1
Caelo	Dexamethason	6(19086504)	1
Caelo	Dexamethason	1504610	1
Caelo	Dexamethason	19022112	2
Caelo	Dexamethason	1335213	1
Caelo	Dexamethason	17332411	1
Caelo	Dexamethason	190022101	1
Caelo	Dexamethason	15054606	12
Caelo	Dexamethason	1601052-02	3
Caelo	Dexamethason	1708004-01	6
Caelo	Dexamethason	15054611	4
Caelo	Dexamethason	15054603	2
Caelo	Dexamethason	171042165585	1
Caelo	Dexamethason	15054618	3
Caelo	Dexamethason	13352309	1
Caelo	Dexamethason	12033307	4
Caelo	Dexamethason	13084310	8
Caelo	Dexamethason	12033314	7
Caelo	Dexamethason	13G08-N13	2
Caelo	Dexamethason	13352311	1
Caelo	Dexamethason	13352315	2
Caelo	Dexamethason	15215601	1
Caelo	Dexamethason	17104212	1
Caelo	Dexamethason	12033318	4
Caelo	Dexamethason	10369920	8
Caelo	Dexamethason	12033312	2
Caelo	Dexamethason	13084306	3
Caelo	Dexamethason	13352310	12
Caelo	Dexamethason	1601052-01	1
Caelo	Dexamethason	16012207	1
Caelo	Dexamethason	19022104	2
Caelo	Dexamethason	13084308	2
Caelo	Dexamethason	13352308	6
Caelo	Dexamethason	17332406	5
Caelo	Dexamethason	17332407	3
Caelo	Dexamethason	15054631	4
Caelo	Dexamethason	13D12-N09	1
Caelo	Dexamethason	15054622	26

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	15054628	10
Caelo	Dexamethason	1704203	1
Caelo	Dexamethason	17104210	9
Caelo	Dexamethason	17332403	15
Caelo	Dexamethason	17332418	1
Caelo	Dexamethason	19086501	1
Caelo	Dexamethason	130854306	1
Caelo	Dexamethason	13352304	1
Caelo	Dexamethason	1611001-01	3
Caelo	Dexamethason	1704204	1
Caelo	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
caesar	Dexamethason	15054617	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	15054622	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022103	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	17332419	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Dexamethason	10369922	1
Caesar & Loretz/Noweda	Dexamethason	13084319	1
caesar&lorenz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054622	3
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054606	2
Caleo	Dexamethason	15054602	2
calo	Dexamethason	17332403	1
Cealo	Dexamethason	17332404	1
Ebert-Jacobi	Dexamethason	1611001-01	1
EuRho	Dexamethason	1708004-01	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	1303007-03	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	15054631	1
EuRho Anzag	Dexamethason	1601052-02	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-02	2
Euro OTC	Dexamethason	1512211327	1
Euro OTC	Dexamethason	DZ11005K	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-01	4
Euro OTC	Dexamethason	1203032-02	3
Euro OTC	Dexamethason	120900802	2
Euro OTC	Dexamethason	130300701	4
Euro OTC	Dexamethason	130300702	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007-03	27
Euro OTC	Dexamethason	1303007	1
Euro OTC	Dexamethason	130300703	2
Euro OTC	Dexamethason	160105202	1
Euro OTC	Dexamethason	17104211	1
Euro OTC	Dexamethason	17104203	1
Euro OTC	Dexamethason	17332403	1
Euro OTC	Dexamethason	160105201	2
Euro OTC	Dexamethason	111105501	1
Euro OTC	Dexamethason	180208D/1611001-01	1
Euro OTC	Dexamethason	17080004-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023_03	1
Euro OTC	Dexamethason	170800401	2
Euro OTC	Dexamethason	1708004-02	1
Euro OTC	Dexamethason	T45290	1
Euro OTC	Dexamethason	13352309	1
Euro OTC	Dexamethason	L53613	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-04	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023-03	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-01	5
Euro OTC	Dexamethason	13030007	1
Euro OTC	Dexamethason	1611001-01	45
Euro OTC	Dexamethason	1806023-02	5
Euro OTC	Dexamethason	1708004-01	51

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1107006-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023-04	2
Euro OTC	Dexamethason	13030007-01	1
Euro OTC	Dexamethason	161100101	3
Euro OTC	Dexamethason	700107	1
Euro OTC	Dexamethason	5213A1327	1
Euro OTC	Dexamethason	161101-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-02	34
Euro OTC	Dexamethason	1702004-01	1
Euro OTC	Dexamethason	DB003/0213	3
Euro OTC	Dexamethason	1209008-01	11
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	26
Euro OTC	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023-01	22
Euro OTC	Dexamethason	180602301	2
Euro/ Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	2
Euro/Gehe	Dexamethason	1611001-01	1
Euro OTC	Dexamethason	15054621	1
Euro OTC	Dexamethason	17104204	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-01	22
Euro OTC	Dexamethason	1708004	1
Fagron	Dexamethason	11F30-N02	1
Fagron	Dexamethason	11L08-N01	4
Fagron	Dexamethason	12H21-N11	2
Fagron	Dexamethason	12B06-N12	2
Fagron	Dexamethason	13D12-N09	3
Fagron	Dexamethason	13D12-N19	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290701	1
Fagron	Dexamethason	13L30-B34-289691	2
Fagron	Dexamethason	15a05-b01-304636	1
Fagron	Dexamethason	1303007-03	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01	1
Fagron	Dexamethason	15054614	1
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327323	3
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290700	1
Fagron	Dexamethason	16/06-B03-327323	1
Fagron	Dexamethason	1708004-01	1
Fagron	Dexamethason	16K24-B05-330281	1
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-331860	1
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344100	2
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304636	3
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344396	1
Fagron	Dexamethason	17104203	1
Fagron	Dexamethason	1209008-01	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-294030	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-034636	1
Fagron	Dexamethason	15054603	1
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327488	3
Fagron	Dexamethason	18D09-B06-348185	1
Fagron	Dexamethason	15C16-B07	1
Fagron	Dexamethason	NUD160702	1
Fagron	Dexamethason	13G08-N13	3
Fagron	Dexamethason	11D26-N10	3
Fagron	Dexamethason	2314A-01327	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294032	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03	2
Fagron	Dexamethason	15C16-B07-308252	1
Fagron	Dexamethason	15K17-B07-321457	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamethason	17C13-B07-332461	1
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	1
Fagron	Dexamethason	DZ11005K12B06-N12	1
Fagron	Dexamethason	16K24B05330281	1
Fagron	Dexamethason	17332414	1
Fagron	Dexamethason	1601052-01	1
Fagron	Dexamethason	15I04-B04-315528	1
Fagron	Dexamethason	15/04-B04-315528	1
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-338016	1
Caelo	Dexamethason	17332404	8
Gatt-Koller	Dexamethason	1801087	1
Gehe	Dexamethason	1203032-02	1
Gehe	Dexamethason	13D12-N09	2
Gehe	Dexamethason	120900802	1
Gehe	Dexamethason	13084317	1
Gehe	Dexamethason	15054602	2
Gehe	Dexamethason	15054621	1
Gehe	Dexamethason	15054629	1
GEHE	Dexamethason	17L19-B03-344099	1
GEHE	Dexamethason	18H07-B02	1
GEHE 12.03.2014	Dexamethason	13084306	1
Gehe 8.04.2014	Dexamethason	13084310	2
Caelo	Dexamethason	17332413	5
Henry Lamotte Oils GmbH	Dexamethason	13084304	1
Kehr	Dexamethason	17104205	1
Kehr	Dexamethason	17104210	1
Krieger	Dexamethason	17332406	1
Caelo	Dexamethason	17104216	4
L10	Dexamethason	1708004-01	1
Noweda	Dexamethason	12033307	2
Noweda	Dexamethason	1303007-03	1
Noweda	Dexamethason	17104204	1
Caelo	Dexamethason	15054617	11
Noweda/Apomix	Dexamethason	1611001-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-02	10
Fagron	Dexamethason	700107-0002	1
PH Euro 8,0	Dexamethason	15054610	1
Pharmacia&Upjohn Comp	Dexamethason	1209008-02	1
Pharmacia&Upjohn Compan...	Dexamethason	1601052-02	1
Phoenix	Dexamethason	10369928	1
Phoenix	Dexamethason	13084313	2
Phoenix	Dexamethason	13g08n13	1
Phoenix	Dexamethason	15I04-B04	1
Phoenix Goettin	Dexamethason	117113352302	1
Phönix	Dexamethason	12033314	1
Phönix	Dexamethason	1601052-02	3
Phönix	Dexamethason	1708004-01	3
Phönix	Dexamethason	1806023-01	1
PHÖNIX	Dexamethason	15K17-B07	1
Phönix Gotha	Dexamethason	12033315	1
Phönix Gotha	Dexamethason	13352311	1
Caelo	Dexamethason	16K24-B05-330281	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dexamethason	1303007-01	2
Sanacorp	Dexamethason	13084308	1
Sanacorp	Dexamethason	13352309	1
Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	1
Sanacorp	Dexamethason	17332402	1
Fagron	Dexamethason	12D26-N09	2
Caelo	Dexamethason	12033317	5
Sanofi-Chimie FR/Noweda	Dexamethason	15054606	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanofi-Chimie, FR/ Noweda	Dexamethason	12033308	1
Symbiotica	Dexamethason	1303007-01	1
Symbiotica	Dexamethason	1303007-03	2
Symbiotica/Noweda	Dexamethason	1601052-02	1
unbekannt	Dexamethason	12D26-N09	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	33
Caelo	Dexamethason		3
Caelo	Dexamethason	15054627	2
Euro OTC	Dexamethason		2
Euro OTC	Dexamethason	1611001	1
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	1

- 98 774 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 911 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 142
Typ B	0	696	2	111 816
Typ C	0	974	12	98 774

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 % (> 99,8881 %)	98,7830 % (> 98,4787 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Triamcinolonacetonid	12,92	56,18
Prednisolon, mikronisiert	19,02	54,75
Betamethason, mikronisiert	22,06	133,38
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	28,84	–
Dexamethasonacetat	40,04	–
Cyanocobalamin	43,06	–
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	45,06	–
Natriumedetat	46,24	–
Prednicarbat, mikronisiert	51,03	55,25
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	>50	59,92
Budesonid, mikronisiert	>50	63,94
Erythromycin	52,46	81,77
Betamethasonvalerat	54,57	93,85
Triamcinolon, mikronisiert	>50	112,66
Prednison	>50	172,34
Capsaicin, natürlich	>50	212,28
Heparin-Natrium	>50	263,01
Norethisteronacetat	>50	322,42

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24504	24504	0,00	40,14
21289	21289	0,00	41,15
22914	22914	0,00	14,85
21850	21289	4,04	40,04
22364	22364	0,00	15,07
24705	24504	4,83	42,36
23168	21289	5,52	43,78
21403	21403	0,00	13,39
23169	22364	4,30	12,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dexamethasonacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20313-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dexamethasonacetat	5	3	73

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Dexamethasonacetat	
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Dexamethason	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasonisonicotinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Norethisteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815	60	20140807
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI	30	20140807
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614	60	20140620
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI	45	20140620
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693	40	20171002*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 334 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253SI	20
Caelo	Dexamethasonacetat	191192	24734SI	40
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693SI [†]	24

- 112 233 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 194 Spektren von 94 *Apo-Ident*-Kunden aus 77 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 73 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Dexamethasonacetat	18173002	1
Caelo	Dexamethasonacetat	140502403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix/AHD	Dexamethasonacetat	1405024-03	1
Bombastus	Dexamethasonacetat	16106616	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093211	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093215	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021814	2
Caelo	Dexamethasonacetat	12021801	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13100403	5
Caelo	Dexamethasonacetat	13260705	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200208	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379607	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14379602	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379611	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379616	5
Caelo	Dexamethasonacetat	14379615	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106601	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106608	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106607	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106610	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106612	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106611	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106617	3
Caelo	Dexamethasonacetat	18041813	1
Caelo	Dexamethasonacetat	1610662	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18173002	3
Caelo	Dexamethasonacetat	18173004	2
Caelo	Dexamethasonacetat	18173012	4
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200201	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106616	7
Caelo	Dexamethasonacetat	16106622	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100407	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13100406	1
Caelo	Dexamethasonacetat	3913Q-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603	4
Caelo	Dexamethasonacetat	50(18173001)	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260702	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106604	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603/171025DM	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200205	3
Caelo	Dexamethasonacetat	18173011	2
Caelo	Dexamethasonacetat	161066165624	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379609	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106623	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021811	1
Caelo	Dexamethasonacetat	15243203	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106602	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106615	1
Caelo	Dexamethasonacetat	4113I-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260701	4
Caelo	Dexamethasonacetat	15243201	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379608	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106613	4
Caelo	Dexamethasonacetat	19119021	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100404	3
Caelo	Dexamethasonacetat	13100408	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379601	1
EuRho	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-03	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	140502402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-01	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-02	5
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-02	7
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-03	12
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-04	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011-01	10
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011-02	1
europharma	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106619	3
Caelo	Dexamethasonacetat	18173008	1
Caelo	Dexamethasonacetat	15243202	4
Noweda	Dexamethasonacetat	13100406	1
Noweda	Dexamethasonacetat	1110007-02	1
Caelo	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Phönix	Dexamethasonacetat	16106603	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	16106613	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021803	3
Caelo	Dexamethasonacetat	5/AD1	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100401	1
Caelo	Dexamethasonacetat	22/AKD2	1
Sanofi Chimie/ Gehe	Dexamethasonacetat	18173004	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Phönix	Dexamethasonacetat		1

- 99 566 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 050 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethasonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	335	0	108 334
Typ B	0	280	1	112 233
Typ C	0	180	14	99 566

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 % (> 99,8881 %)	92,7835 % (> 91,2371 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	21,96	—
Triamcinolonacetonid	22,90	—
Dexamethason	26,55	—
Betamethason, mikronisiert	35,95	—
Clobetasolpropionat	36,96	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	43,18	—
Betamethasonvalerat	44,19	—
Prednisolon, mikronisiert	50,34	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	22,10
21614	21301	1,08	21,96
21815	21593	7,29	22,90
23693	23693	0,00	24,48
21593	21593	0,00	29,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	22318-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat; Dextromethorphan hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	3	2	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16E23-B02-329706	23593	40
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	18B09-B02-350261	24288	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	14H27-B04-299502	7
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16A22-B03-319331	1
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16A22-B03-321371	5

- 99747 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108469
Typ B	0	80	0	112434
Typ C	0	13	0	99747

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	44,76	—
Estradiol-Hemihydrat	50,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22318	22318	0,00	41,98
22326	22318	1,76	41,93
23103	22318	2,98	41,14
23780	22318	6,01	40,99

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	D-Galactose
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20326-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
D-Galactose	2	2	24

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	D-Galactose	16G22-B01-329906	1
falcento	D-Galactose	322619PF5	1
Falcento	D-Galactose	48223PF2	1
Falcento	D-Galactose	2014	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	10440003	1
Falcento	D-Galactose	12223PF4	2
Falcento	D-Galactose	13223PF4	1
Falcento	D-Galactose	233619PF5	1
Falcento	D-Galactose	82619PF64743/16	1
Falcento	D-Galactose	92619PF64744/16	1
Falcento	D-Galactose	82619PF7	1
Falcento	D-Galactose	72619PF7	1
inalco	D-Galactose	212619PF5	1
inalco	D-Galactose	32619PF8	1
inalco	D-Galactose	42619PF4	1
Phönix	D-Galactose	39223PF3	1
Unisan	D-Galactose	432619PF5	1
Unisan	D-Galactose	382619PF5	1
Unisan	D-Galactose	442619PF5	1
Phönix 04.03.2014	D-Galactose		1

- 99 728 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 101 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	32	0	99 728

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	45,89	–
Argininhydrochlorid	52,31	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe D-Galactose in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21762	21762	0,00	47,65
22259	21762	5,20	48,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diclofenac-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20022-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Diclofenac-Natrium	7	3	99

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Diclofenac-Natrium	
Diclofenac-Kalium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	163492	23037	40	20170112*
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	21330	40	20140401
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016	22694	40	20160808*
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	20886	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	21261	40	20130123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 329 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026	23872	40
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008	24618	40
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-307452	21979	60

- 112374 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 309 Spektren von 136 *Apo-Ident*-Kunden aus 104 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 98 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Diclofenac-Natrium	15D14B04314450	1
AHD	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	18H24-B07	2
Amoli	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026	1
Bombastus	Diclofenac-Natrium	1711026-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	11091201	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214205	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214206	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214304	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214303	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214202	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214312	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214316	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214318	4
Caelo	Diclofenac-Natrium	5081501	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169675	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169617	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169613	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278501	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	16349208	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	16349207	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18202602	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-345397	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169604	7
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214308	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169615	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169609	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278502	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278506	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278507	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278505	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214317	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214309	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039203	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	18202601	1
EuRho	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1807016-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	15169606	1
EuRho/Jenne	Diclofenac-Natrium	1(1711026-03)	1
EuRho/Spangro	Diclofenac-Natrium	1711026-02	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	13111203	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-01	6
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	25041403	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-02	6
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	11091404	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-03	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12060250	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-01	27
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	21031703	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-02	13
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	2091715	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	23051814	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	31101802	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-03	15
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-1	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	17111026_01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1111040-01	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-02	5
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-02	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-01	7
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	301180730-21	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12214220	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	8051812	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-01	12
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-03	21
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-350960	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-02	4
Europharm/Otto	Diclofenac-Natrium	135796	1
EurRho/ Anzag	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14031411	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	5041401	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05-289773	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	10031505	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17B08297032	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-314450	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-315835	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-327802	5
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02-B05-338797	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	16I29	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	1607016-03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17j19-B01-342310	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-342310	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-350960	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17j19-b01-354796	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	18H24-B07-357416	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-324025	4
Fagron	Diclofenac-Natrium	RDS/1405/0159A	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	4
Fagron	Diclofenac-Natrium	16I29-B04-332372	2
Fargon GmbH & Co.KG	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Fargron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	1
Fischar/Phönix	Diclofenac-Natrium	13214311	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	1206026-01	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	15278502	1
GEHE	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-342310	1
Hedinger/Phoenix	Diclofenac-Natrium	15278506	3
JENNE	Diclofenac-Natrium	17J19-B01	1
Kehr	Diclofenac-Natrium	1711026-03	1
L11	Diclofenac-Natrium	15278506	1
L12	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11G12-N06	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	1403013-01	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	15278504	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Phoenix	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Phönix	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Phönix	Diclofenac-Natrium	17F02-B05-338797	1
PHÖNIX	Diclofenac-Natrium	17F02-B05	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02-B05	1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	1206026-01	1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	3616Q-02994	1
SANACORP	Diclofenac-Natrium	18039204	1
SANACORP	Diclofenac-Natrium	18202606	1
siehe Protokoll	Diclofenac-Natrium	15169617	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	8
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	4
Fagron	Diclofenac-Natrium		1
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	1

- 99 451 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 022 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 329
Typ B	0	140	0	112 374
Typ C	0	304	5	99 451

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 % (> 99,8881 %)	98,3819 % (> 97,4110 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fampridin	37,36	—
Phenobarbital	54,41	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,21	54,02
20886	23037	14,70	54,68
21261	23037	11,60	54,08
21330	23037	7,57	55,10
21467	23037	7,54	54,15
21470	23037	6,33	55,13
22694	22694	0,00	50,70
23037	23037	0,00	53,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diltiazemhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20043-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Diltiazemhydrochlorid	4	4	326

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21300	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21406	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21407	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	161908	22631	40	20160715*
Fagron	Diltiazemhydroch...	14C12-B04	21270	40	20140417
Fagron	Diltiazemhydroch...	16G20-B03-328133	23015	40	20160829
Fagron	Diltiazemhydroch...	16G20-B03-328133	23016	40	20160829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170432	23325	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173370	23826	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	183011	24389	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841	24505	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1491 Spektren von 453 *Apo-Ident*-Kunden aus 349 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 327 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
11.08.14 Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	17043210	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	17337017	2
AHD	Diltiazemhydrochlorid	18301108	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043204	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084106	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043218	10
ALH	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133008	1
Alliance Health	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Alliance Healthcare	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
allianz	Diltiazemhydrochlorid	15230512	1
anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414319	2
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	17043203	1
Apomix/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	1
Bomastus / Alliance Hea...	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
Bombastus	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14g22b08299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212802	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043230	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12177101	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2310213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-04511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133009	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212413	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133011	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	6031302	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133014	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133022	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133028	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-19911	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1319604	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196104	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11091301	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196105	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196103	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134113	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1334609	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	25041401	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059502	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346915	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23121402	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13031501	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318409	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059133	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18061511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318416	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212801	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1091503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230503	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414302	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-31667	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230513	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	261115DHC	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	160415D	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414318	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190810	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190805	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190814	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	24061706	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043203	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170432	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190818	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043216	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	27101706	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190815	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043217	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17h25-b01340699	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043224	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337007	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18041802	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12051802	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23051818	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337012	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337010	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733712	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337009	22
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	27101803	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337018	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337026	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337025	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337027	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084104	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084110	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1831110	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346901	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414320	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733701	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084111	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414301	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414312	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170602DH/16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595143	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190813	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133029	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14_B11_322642	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29_B01_345623	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084108	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414305	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15435807	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318412	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043212	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043228	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17332021	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230000000000000000	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337005	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173327027	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1396103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18259501	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318403	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10069509	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212404	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043202	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-289432	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133008	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133023	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3313U-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286571	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346903	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059515	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230501	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414310	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1020617/16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043207	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043210	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-352908	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230516	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20_B03_325903	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-No5	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173337018	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173337026	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043219	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230507	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230512	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414309	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414313	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414321	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414319	18
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	154114319	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190817	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043205	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170729181	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17053181	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043215	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	180320DHC/17043218	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043223	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337004	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337016	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301110	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346902	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1405904	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059503	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318410	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318413	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333704	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358917	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196107	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346908	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1459513	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15/246/DI	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318414	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1521806	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212806	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230514	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190807	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333705	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337011	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337014	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346904	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346905	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059521	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318402	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230510	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230502	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190806	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301111	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-10515	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caeolo	Diltiazemhydrochlorid	17337005	2
Caesar & Lorenz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17043218	1
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337025	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	18301110	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337018	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Cealo/Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Chiesi/Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230502	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01_305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15g20-b08-314375	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11E18-N04	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N070	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10D28-N23	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11-01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	612213562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12K07-N02	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N100102/574	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02N05	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3713M-03562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286571	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286570	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	22
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	22082014A	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292759	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-01314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12_B04-294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-294134	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294134	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	135968-0009	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08299781	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299783	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305399	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22B08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305399	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305401	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305299	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305400	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B02-310792	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-316667	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	15
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320568	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320849	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16a18-b07-318732	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322642	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320568	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-211642	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322152	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316668	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-20215	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333704	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16GH20-B03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-336727	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330395	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-336727	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25B01-341598	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345625	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18a29b01345623	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343272	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341598	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29B01347886	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19B01330396	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-358861	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352723	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-32907	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03357184	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-357184	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18301110	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358917	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10808-N01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0100716	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305400	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	9J14-N17	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333705	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-354798	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340698	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	23
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16g20-b03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358918	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12d05-n07	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328253	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-310792	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330396	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334192	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352909	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12112-N02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-0314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-13114	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12/B01305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345623	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-01-347886	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12_B04_292757	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09_B03_358918	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29_B01_348861	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-320849	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17h25-b01-341596	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A14-B11-322153	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341596	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0641216	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299782	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	23
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11322152	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01_330396	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340699	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341597	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09_B03_354798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-322152	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-350964	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-347886	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11J28-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-b01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17043203	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-352908	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A-29-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-21816	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13a02-n05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24B04286569	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D-11-B11-333704	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-346694	5
Fagron/Kehr	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	15230514	5
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	17043227	1
Fiebig ek:12.27 01.08.12	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Fragon/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330396	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	17337025	2
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	19084110	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1250417	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1090917/17043203	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-Bo1-340697	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-346695	2
Hedinger GmbH	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	1
Jenne	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Kehr	Diltiazemhydrochlorid	17043228	1
Klosterring	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17043216	1
Kuerzel	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133029	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14318409	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059513	17
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-Bo1-345623	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059514	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414303	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043213	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316667	1
p&m cosmetics/gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346914	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
phönix	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
phönix	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196106	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15212801	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-334837	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
PHÖNIX	Diltiazemhydrochlorid	17043215	2
PHÖNIX	Diltiazemhydrochlorid	17337004	2
Phönix Gotha	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133010	12
Piramal Healthcare Ltd...	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Piramal Healthcare LTD.	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	1
Sanacop	Diltiazemhydrochlorid	14059523	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134121	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134115	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11J28-04511	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292757	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Sanacorp WE 17.02.17 E...	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Sanacorp, 18.02.17, 16,...	Diltiazemhydrochlorid	16190807	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134117	4
sittig	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133006	1
VDL;18.02.15;15,95EUR	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	161908	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04	7
Nachprüfung	Diltiazemhydrochlorid		1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid		1

- 98 269 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 779 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 349
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	1470	21	98 269

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 % (> 99,8881 %)	98,5915 % (> 98,3903 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Doxylaminhydrogensuccinat	33,77	—
Cocainhydrochlorid	36,27	—
Benzydaminhydrochlorid	38,76	—
Diphenhydraminhydrochlorid	45,25	—
Methadonhydrochlorid	46,36	—
Papaverinhydrochlorid	50,37	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	10,11	52,83
21300	22631	5,40	53,09
21406	22631	8,03	51,12
21407	22631	4,69	53,99
22631	22631	0,00	57,01
23015	22631	12,76	54,18
23016	22631	15,37	51,70

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dimethylfumarat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21558-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dimethylfumarat	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Dimethylfumarat	1601013-01	23907	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Coffein	44,56	—
Midazolamhydrochlorid	76,58	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	67,83
21833	21558	9,45	74,86

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diphenhydraminhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20186-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Diphenhydraminhydrochlorid	5	3	44

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Diphenhydraminhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Diphenhydraminhy...	180082	24755	40	20180126*
Fagron	Diphenhydraminhy...	16C25-B03-331026	23262	40	AR-17-FG-015432-02
Fagron	Diphenhydraminhy...	18K28-B02-358954	24702	40	20181219

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	23206	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	172276	23803	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	183010	24390	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 83 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	10122030	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	5121204	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007702	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	25071306	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007713	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2041403	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329815	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13343104	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	31031508	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331810	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	20071502	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331813	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072614	7
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	3071715	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004908	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004910	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008205	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007715	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008208	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072603	5
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1912I-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1814A-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2215I-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008201	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007721	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072630	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220404	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220405	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13100462	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072602	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072609	4
Caesar/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007714	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	13A14-B40-293346	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12J04-N02	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12F28-N01	1
Finze	Diphenhydraminhydrochlorid	9F05-N04	2
Gatt-Koller	Diphenhydraminhydrochlorid	606030315	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072608	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220403	3
L30	Diphenhydraminhydrochlorid	18008201	1
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	1
PHOENIX 29.01.2013	Diphenhydraminhydrochlorid	120208	1
Phönix WE: 07.01.14 EK...	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	16004908	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	16C25-B03-331026	1

- 99 677 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 082 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	83	0	99 677

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 92,7711 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cocainhydrochlorid	25,04	—
Naphazolinhydrochlorid	29,38	—
Omeprazol	33,34	—
Dexamfetaminsulfat	33,60	—
Methadonhydrochlorid	47,00	—
Estradiolbenzoat	49,79	—
Cyproteronacetat	54,22	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24702	23262	5,62	27,74
21304	23262	11,39	28,67
21464	23262	8,35	25,89
23235	23262	9,11	26,89
24755	24755	0,00	33,63
23262	23262	0,00	25,04

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diphenylcyclopropenon
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20934-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Diphenylcyclopropenon	4	2	8

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	21342	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-326265	23071	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	21539	35

- 112 399 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Diphenylcyclopropenon	17B-13B02-334769	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-327812	3
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I03B04	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	1 (17B13-B02-34977)	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02B10324263	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	35-16-I-95P3117	1
Fiebig	Diphenylcyclopropenon	17B13-B02-334769	1
Frago/Noweda	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-324263	2

- 99 749 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 118 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	0	115	112 399
Typ C	0	11	0	99 749

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 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumbenzoat	18,37	27,48
Diclofenac-Natrium	35,74	—
Chinolingelb	51,75	—
⋮	⋮	⋮
Beclometasondipropionat	>50	299,03
Betamethasondipropionat, mikronisiert	>50	349,66
Clobetasolpropionat	>50	353,26
Gentamicinsulfat	>50	361,12
Oxybutyninhydrochlorid	>50	470,14
Natriumcitrat	>50	670,58

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24582	22362	4,78	29,19
23070	23070	0,00	18,37
22362	22362	0,00	23,99
20934	20934	0,00	29,91

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dithranol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20032-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dithranol	6	2	54

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Dithranol	18115302	24169	40	1811302
Caelo	Dithranol	18190604	24429	40	1904372
Caelo	Dithranol	190868	24501	40	20190426*
Caelo	Dithranol	190550	24503	40	20190426*
Euro OTC	Dithranol	1702022-01	24153	40	1809448
Fagron	Dithranol	18B23-B05-348137	24172	40	20180430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Dithranol	APOP_DNL/11/17/001D	24173	40
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	20873	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 81 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Dithranol	120302502	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3902013D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL11170011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-D	2
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001D	2
Audor Pharma	Dithranol	OP-DNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3752012D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011	2
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/375/2012D	8
Audor Pharma	Dithranol	APOPDNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APO-DNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	28(APOP-DNL/11/17/0	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/375/2012D	2
Audor Pharma	Dithranol	DT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17001-1	1
Caelo	Dithranol	1203025-02	1
Caelo	Dithranol	12014504	2
Caelo	Dithranol	27111206	1
Caelo	Dithranol	12014502	1
Caelo	Dithranol	12236809	1
Caelo	Dithranol	12375302	4
Caelo	Dithranol	12375403	1
Caelo	Dithranol	13120504	1
Caelo	Dithranol	13120702	1
Caelo	Dithranol	14101715	1
Caelo	Dithranol	19055001	2
Caelo	Dithranol	11064501	1
Caelo	Dithranol	19204605	1
Caelo	Dithranol	19086804	1
Caelo	Dithranol	7/2020	1
Caelo	Dithranol	12375305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dithranol	12236811	4
Caelo	Dithranol	1212I-01274	1
Caelo	Dithranol	18115306	1
Caelo	Dithranol	18B23-B05-348137	1
Caelo	Dithranol	APDT/375/2012D	3
Caelo	Dithranol	12375601	1
Caelo	Dithranol	13120502	1
Caelo	Dithranol	APDP-DNL/11/17/001-1	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	19055001	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	19086804	1
EuRho	Dithranol	1203025-01	1
Euro OTC	Dithranol	1008011-01	1
Euro OTC	Dithranol	1311029-01	1
Euro OTC	Dithranol	1008011-02	2
Euro OTC	Dithranol	DT/370/2012	1
Euro OTC	Dithranol	56/11072013	1
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	14
Fagron	Dithranol	17710I-01274	1
Fagron	Dithranol	13A30-N01	4
Fagron	Dithranol	11L20-N13	1
Gehe	Dithranol	1311029-01	1
Gehe/Audar	Dithranol	APDT3752012D	1
Noweda	Dithranol	1203025-02	1
Noweda	Dithranol	APDT/375/2012	1
Noweda	Dithranol	DT/375/2012D	1
Optimus/Phönix	Dithranol	APDP-DNL11/17/002D	1
Sanacorp	Dithranol	APDT/375/2012	1
Sanacorp	Dithranol	APDP-DNL/11/17/001-D	1
Caelo	Dithranol	13120503	1
Caelo	Dithranol	APDT/3652011D	1
Audar Pharma	Dithranol		4
Caelo	Dithranol		1
Caelo	Dithranol	18115302	1
Euro OTC	Dithranol		1

- 99 651 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 066 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dithranol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	108 429
Typ B	0	62	18	112 434
Typ C	0	81	28	99 651

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 % (> 99,9893 %)	77,5000 % (> 73,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	74,3119 % (> 71,5596 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	31,93	—
Thalidomid	43,87	—
Sulfogaiacol-Hydrat	44,36	—
L-Tryptophan	49,55	—
Indometacin	53,73	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24169	24169	0,00	65,73
24501	24501	0,00	54,54
24503	24503	0,00	66,21
24153	24153	0,00	53,13
24429	24429	0,00	59,31
24172	24503	2,56	64,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Doxycyclinhyclat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20796-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Doxycyclinhyclat	2	2	17

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Doxycyclinhyclat	
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	23118	40
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-349567	24170	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-335675	1
Caelo	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-341857	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-349567	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312010	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	13D24-B40-298948	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	20101701	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	17112201	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16E04-B07-231917	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18_B01_349567	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-Bo2	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	1603008	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Doxycyclinhyclat	10022014	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Doxycyclinhyclat	2042015	1
Merck	Doxycyclinhyclat	22022019	1
Sanacorp	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-335675	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	1

- 99 741 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 109 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	59	21	112 434
Typ C	0	18	1	99 741

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 % (> 99,9893 %)	73,7500 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclhydrochlorid	12,25	–
Levothyroxin-Natrium	19,46	–
Natriumcromoglicat	44,70	–
Natriumtetraborat	47,65	–
Chlortetracyclhydrochlorid	55,23	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20796	20796	0,00	26,73
20821	20796	2,13	26,22
22242	20796	11,45	28,03

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Doxylaminhydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20315-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Doxylaminhydrogensuccinat	4	2	37

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Doxylaminhydroge...	15203906	23085	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydroge...	15203906	23086	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydroge...	183312	24535	40	20190219*
Fagron	Doxylaminhydroge...	14F03-B01-293498	21542	60	1410524
Fagron	Doxylaminhydroge...	15F01-B04-309189	22601	40	AR-16-FG-011361-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	172047	23626	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	181277	24536	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	14k27-B07	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	2
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-317385	2
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04B01327356	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11G20-N10	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12G10-N03	6
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12K21-N01	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-296845	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07-303356	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-308354	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03B01293498	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	483875887	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	18041818	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B-02-338804	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13E29-N03	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11K17-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811328003	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-327356	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811420001	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13/26-N14	1
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06B02338805	1
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-341879	2
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-351516	1
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-327357	8
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-332765	3
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-338805	5
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-348870	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-318794	5
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-317386	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-322165	7
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-353931	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-357986	2
L30	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-b02-334258	1
L30	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-343936	5
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	1

- 99 665 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 088 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 449
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	95	0	99 665

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Diltiazemhydrochlorid	22,34	—
Cocainhydrochlorid	29,32	—
Diphenhydraminhydrochlorid	39,87	—
Benzydaminhydrochlorid	44,21	—
Estradiolbenzoat	44,57	—
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	45,18	—
Methadonhydrochlorid	47,22	—
Naphazolinhydrochlorid	51,56	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	39,69
22601	22601	0,00	38,42
23085	22601	11,27	40,58
23086	24535	10,52	41,08
24535	24535	0,00	34,35

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eosin gelblich**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20571-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Eosin gelblich	4	1	27

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	20932	40
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	21208	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 56 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cael Sanacorp 05.02.2016	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Caelo	Eosin gelblich	12e25n01	1
Caelo	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	1
Caelo	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Caelo	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Caelo	Eosin gelblich	13I11-N03	1
Fagron	Eosin gelblich	11F21-N10	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/16/11	2
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/15/13	1
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M09	2
Fagron	Eosin gelblich	13fF14-T01-017395	1
Fagron	Eosin gelblich	17372-87-1	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-027933	2
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-034438	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	54710	1
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	3
Fagron	Eosin gelblich	15G01T03025959	1
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	2
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-060102	3
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07_062160	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T0-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/09/17	1
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M05	4
Fagron	Eosin gelblich	17K21T07-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-057542	2
Fagron	Eosin gelblich	12H28-N08	3
Fargon/Sanacorp	Eosin gelblich	13/11-No3	1
Gehe	Eosin gelblich	14H28-M05	1
L12	Eosin gelblich	17K21-T07-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-062160	1
sanacorp	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Sanacorp	Eosin gelblich	12E25-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	11E25-N01	1
Caelo	Eosin gelblich	12e25-n01	1
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	4
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	5
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	2
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	2

- 99 697 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 094 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	292	28	108 349
Typ B	0	76	4	112 434
Typ C	0	37	26	99 697

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 %)	91,2500 % (> 90,3125 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	58,7302 % (> 53,9683 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	22,73	—
Levothyroxin-Natrium	50,81	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22534	22534	0,00	56,59
22535	22660	1,31	67,04
23975	23975	0,00	59,59
22816	22816	0,00	66,80
22660	22660	0,00	67,25
20900	22660	16,40	67,49
22261	22261	0,00	63,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ephedrinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20993-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ephedrinhydrochlorid	6	1	33

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Ephedrinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	171736	23672	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126407	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103425	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017207	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017209	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017215	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017223	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378506	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119703	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378507	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119702	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	15179302	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	1619704	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006701	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10119709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323310	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	151J9304	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715200218P301	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	14378503	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Ephedrinhydrochlorid	11126411	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13B19-N04	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	12017220	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13L30-B36	1
Gatt-Koller / Phoenix	Ephedrinhydrochlorid	18502141114	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Ephedrinhydrochlorid	915/03141314	2
Gehe am 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	13323303	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323316	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378510	1
Phoenix 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	1332303	1
PHOENIX 10.03.2014	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Phönix	Ephedrinhydrochlorid	13323315	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323305	2

- 99 718 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 090 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 389
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	42	0	99 718

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ergotamintartrat	45,36	—
Levothyroxin-Natrium	53,48	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20993	20993	0,00	46,30
21322	20993	3,07	45,36
21803	22436	2,94	47,62
23073	22436	2,95	47,06
22436	22436	0,00	48,34
23927	22436	21,82	65,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Epinephrinhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20689-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Epinephrinhydrogentartrat	5	4	28

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Epinephrinhydrog...	12337804	21058	40	20121128
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21489	60	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21489SI	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...	12L22-N04	20749	40	20120106
Fagron	Epinephrinhydrog...	18K30-B03-358514	24706	40	20190320

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 129 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	21059	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490SI [†]	60
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260SI	40
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	18K30-B03-358514	24706SI [†]	40

- 111914 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Health 12.03.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007808	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14301002	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194102	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239703	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-1	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-3	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276402	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162746402	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	17111503	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276406	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	123337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337801	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	10237109	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239701	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194104	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179504	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179503	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-No70076/130	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-N07	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	14E12-B02	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	15A13-B02-305559	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16E09-B11-319882	4
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12011902	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12/02-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16e09-b11-319882	1
GEHE	Epinephrinhydrogentartrat	18179504	1
Phoenix 22.5.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337804	1
AHD 17.11.14 EK 7,60	Epinephrinhydrogentartrat		1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	1

- 99 718 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 095 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 129
Typ B	0	594	6	111 914
Typ C	0	42	0	99 718

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 %)	99,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	46,64	—
Neomycinsulfat	47,73	—
Levothyroxin-Natrium	47,95	—
Natriumcromoglicat	61,92	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20689	20689	0,00	56,04
20749	21489	14,35	55,31
21058	20689	2,97	55,68
21489	21489	0,00	58,32
21490	21489	3,16	62,25
21491	21489	1,07	58,33
21492	21489	3,40	55,90
21493	21489	1,43	57,48
21494	21489	4,17	57,03
21495	21489	1,34	58,09
21496	21489	3,63	55,95
21497	21489	5,01	55,67

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21498	21489	1,41	57,94
24706	20689	2,30	56,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ergotamintartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21341-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ergotamintartrat	2	3	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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-B05-308418	22361SI	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	22722	40	20150302
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	22722SI	40	20150302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 499 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 304 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 499
Typ B	0	32	178	112 304
Typ C	0	0	0	99 760

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 %)	15,2381 % (> 13,8095 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	31,01	—
Atropinsulfat	45,33	—
Scopolaminhydrobromid	46,03	—
Ephedrinhydrochlorid	56,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22361	22361	0,00	34,96
22722	22361	10,47	44,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Erythromycin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20011-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Erythromycin	9	4	498

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Erythromycin	13175601	21323	40	20130620
Caelo	Erythromycin	160792	22438	60	20160408*
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651	60	1412542
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890	60	20150925*
Euro OTC	Erythromycin	1607038	22832	40	20160831*
Euro OTC	Erythromycin	1705038	23438	40	20170705*
Euro OTC	Erythromycin	1811019	24420	40	20190114*
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	21056	60	20120607
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669	60	20140225

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 209 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890SI [†]	57
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669SI [†]	43

- 112146 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2441 Spektren von 573 *Apo-Ident*-Kunden aus 529 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 498 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC 04.07.13 EK38,50	Erythromycin	12156207	1
AHD	Erythromycin	18110119-01	1
Caelo	Erythromycin	1906032-01	1
AHD 26.02.16 13,15EUR	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Bombastus	Erythromycin	1705038-03	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-306927	3
AIH	Erythromycin	15042902	1
Alliance Health	Erythromycin	120503502	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	12E24-N04	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	13F12-N21	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	1607038-02	1
Allianz Healthcare	Erythromycin	16079602	1
Alte Apotheke	Erythromycin	16079206	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350906	2
Anzag	Erythromycin	12152206	1
Anzag	Erythromycin	13175506	1
Anzag	Erythromycin	14044001	1
Anzag	Erythromycin	16079501	1
Anzag 23.11.12 ek:26,49	Erythromycin	1205035-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apo-Ident / Phoenix	Erythromycin	EBS/1701-BM-001	1
Audor Pharma	Erythromycin	13175602	1
Audor Pharma	Erythromycin	EB022I17E	1
Audor Pharma	Erythromycin	APEB022I17E	1
Biomed	Erythromycin	1508035-01	1
Biomed/Phönix	Erythromycin	1607038-01	1
Bombastus	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Bombastus	Erythromycin	17088402	1
Bombastus	Erythromycin	16079606	1
Bombastus	Erythromycin	15042603	1
Bombastus	Erythromycin	14F13-B02	1
Caelo	Erythromycin	12152108	3
Caelo	Erythromycin	5042604	1
Caelo	Erythromycin	16079702	7
Caelo	Erythromycin	27071202	1
Caelo	Erythromycin	11195407	3
Caelo	Erythromycin	1195407	1
Caelo	Erythromycin	12152105	3
Caelo	Erythromycin	11195405	1
Caelo	Erythromycin	1215219	1
Caelo	Erythromycin	20270912-3	1
Caelo	Erythromycin	12152202	3
Caelo	Erythromycin	12152205	10
Caelo	Erythromycin	3110195	1
Caelo	Erythromycin	12E24-N04	1
Caelo	Erythromycin	12152101	3
Caelo	Erythromycin	12152206	8
Caelo	Erythromycin	13A02-N06	1
Caelo	Erythromycin	22041302	1
Caelo	Erythromycin	12152201	7
Caelo	Erythromycin	12152208	4
Caelo	Erythromycin	13D30-N01	3
Caelo	Erythromycin	19071306	1
Caelo	Erythromycin	12156206	2
Caelo	Erythromycin	1008018-02	1
Caelo	Erythromycin	13175501	6
Caelo	Erythromycin	13189007	1
Caelo	Erythromycin	13175506	4
Caelo	Erythromycin	13189006	3
Caelo	Erythromycin	12152107	1
Caelo	Erythromycin	13175503	8
Caelo	Erythromycin	24101312	1
Caelo	Erythromycin	13175604	6
Caelo	Erythromycin	511111	1
Caelo	Erythromycin	20122013D	1
Caelo	Erythromycin	26011402	1
Caelo	Erythromycin	13175607	8
Caelo	Erythromycin	13175612	2
Caelo	Erythromycin	13175804	2
Caelo	Erythromycin	13178756tzgklhj	1
Caelo	Erythromycin	13175811	8
Caelo	Erythromycin	1114Q-01362	1
Caelo	Erythromycin	14044001	10
Caelo	Erythromycin	24071402	1
Caelo	Erythromycin	13175611	5
Caelo	Erythromycin	14044004	11
Caelo	Erythromycin	3092014B	1
Caelo	Erythromycin	14044009	2
Caelo	Erythromycin	14b06-b35-293508	1
Caelo	Erythromycin	14044002	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	28101405	1
Caelo	Erythromycin	14044010	4
Caelo	Erythromycin	14044105	4
Caelo	Erythromycin	14044107	3
Caelo	Erythromycin	30011505	1
Caelo	Erythromycin	14044006	6
Caelo	Erythromycin	14044101	7
Caelo	Erythromycin	14044115	6
Caelo	Erythromycin	140440006	1
Caelo	Erythromycin	14044109	5
Caelo	Erythromycin	28041505	1
Caelo	Erythromycin	5052015D	1
Caelo	Erythromycin	1430b01300059	1
Caelo	Erythromycin	140044203	1
Caelo	Erythromycin	14044206	2
Caelo	Erythromycin	1409019-01	2
Caelo	Erythromycin	14044014	3
Caelo	Erythromycin	14044207	2
Caelo	Erythromycin	1404418	1
Caelo	Erythromycin	15042605	6
Caelo	Erythromycin	10091502	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Caelo	Erythromycin	15042604	3
Caelo	Erythromycin	15042701	11
Caelo	Erythromycin	15042703	8
Caelo	Erythromycin	15042613	4
Caelo	Erythromycin	1404414	1
Caelo	Erythromycin	15042707	1
Caelo	Erythromycin	15042606	1
Caelo	Erythromycin	140901902	2
Caelo	Erythromycin	1524002	1
Caelo	Erythromycin	15042711	13
Caelo	Erythromycin	15245003	8
Caelo	Erythromycin	15042803	11
Caelo	Erythromycin	15042802	3
Caelo	Erythromycin	3081601	1
Caelo	Erythromycin	15042808	1
Caelo	Erythromycin	15245008	3
Caelo	Erythromycin	15042608	3
Caelo	Erythromycin	15042809	3
Caelo	Erythromycin	15042811	3
Caelo	Erythromycin	15042804	1
Caelo	Erythromycin	150428	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324464	2
Caelo	Erythromycin	140930E	1
Caelo	Erythromycin	16079202	7
Caelo	Erythromycin	15042902	2
Caelo	Erythromycin	1504812	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324465	1
Caelo	Erythromycin	1607038-01	3
Caelo	Erythromycin	1504813	1
Caelo	Erythromycin	15042901	7
Caelo	Erythromycin	16079208	6
Caelo	Erythromycin	15042816	5
Caelo	Erythromycin	16079204	11
Caelo	Erythromycin	15042812	1
Caelo	Erythromycin	16079210	8
Caelo	Erythromycin	23021710	1
Caelo	Erythromycin	16079501	12
Caelo	Erythromycin	16079205	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	1607038-02	6
Caelo	Erythromycin	16079216	8
Caelo	Erythromycin	16079511	7
Caelo	Erythromycin	150242813	1
Caelo	Erythromycin	16079502	12
Caelo	Erythromycin	16079507	1
Caelo	Erythromycin	16079515	1
Caelo	Erythromycin	16079503	5
Caelo	Erythromycin	16079510	3
Caelo	Erythromycin	160796	1
Caelo	Erythromycin	16079612	13
Caelo	Erythromycin	16091712	1
Caelo	Erythromycin	16079509	9
Caelo	Erythromycin	16079607	1
Caelo	Erythromycin	16079609	6
Caelo	Erythromycin	16079704	2
Caelo	Erythromycin	1708808	1
Caelo	Erythromycin	17088007	8
Caelo	Erythromycin	16079610	1
Caelo	Erythromycin	17088004	9
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324466	1
Caelo	Erythromycin	17088010	10
Caelo	Erythromycin	13011810	1
Caelo	Erythromycin	17219705	1
Caelo	Erythromycin	17088013	13
Caelo	Erythromycin	17088405	9
Caelo	Erythromycin	17088403	9
Caelo	Erythromycin	17088011	1
Caelo	Erythromycin	12051801	1
Caelo	Erythromycin	17088203	6
Caelo	Erythromycin	178824	1
Caelo	Erythromycin	170718A	1
Caelo	Erythromycin	170880103	1
Caelo	Erythromycin	1709038-01	1
Caelo	Erythromycin	1091801	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B-341876	1
Caelo	Erythromycin	1780210	1
Caelo	Erythromycin	17088208	2
Caelo	Erythromycin	17088210	11
Caelo	Erythromycin	17088304	1
Caelo	Erythromycin	17088308	3
Caelo	Erythromycin	19011908	1
Caelo	Erythromycin	17068309	1
Caelo	Erythromycin	180962011905013-04	1
Caelo	Erythromycin	18096202	3
Caelo	Erythromycin	18096211	4
Caelo	Erythromycin	18096209	4
Caelo	Erythromycin	13175502	4
Caelo	Erythromycin	14I30-B01	1
Caelo	Erythromycin	17088003	9
Caelo	Erythromycin	11195306	1
Caelo	Erythromycin	14044202	3
Caelo	Erythromycin	1308016-01	2
Caelo	Erythromycin	14044012	2
Caelo	Erythromycin	16079606	5
Caelo	Erythromycin	17088008-20180206Ma2	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B10-341875	1
Caelo	Erythromycin	17088406	6
Caelo	Erythromycin	17088207	4
Caelo	Erythromycin	16079214-20171127Ma6	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	17088008-E20180112Ma	1
Caelo	Erythromycin	17088010-20180404Ma2	1
Caelo	Erythromycin	12152109	10
Caelo	Erythromycin	132152108	1
Caelo	Erythromycin	13H22-N07	1
Caelo	Erythromycin	15042610	10
Caelo	Erythromycin	15042815	3
Caelo	Erythromycin	16979201	1
Caelo	Erythromycin	1205036-01	2
Caelo	Erythromycin	12156203	2
Caelo	Erythromycin	140440044	1
Caelo	Erythromycin	12152203	1
Caelo	Erythromycin	16079605	2
Caelo	Erythromycin	1414M-01362	1
Caelo	Erythromycin	18095303	1
Caelo	Erythromycin	11195402	3
Caelo	Erythromycin	1705038_02	1
Caelo	Erythromycin	13175803	7
Caelo	Erythromycin	15245002	17
Caelo	Erythromycin	1308016-02	1
Caelo	Erythromycin	13189002	7
Caelo	Erythromycin	14044205	4
Caelo	Erythromycin	15042611-20160504Ma1	1
Caelo	Erythromycin	17088210-E20181115Ma	1
Caelo	Erythromycin	17088403-E2081115Ma1	1
Caelo	Erythromycin	16079214-20170704Ma1	1
Caelo	Erythromycin	17088204	22
Caelo	Erythromycin	13175808	2
Caelo	Erythromycin	14044011	2
Caelo	Erythromycin	15042602	5
Caelo	Erythromycin	17088212	1
Caelo	Erythromycin	18096201	4
Caelo	Erythromycin	18096205	3
Caelo	Erythromycin	15042806	11
Caelo	Erythromycin	15042814	9
Caelo	Erythromycin	15245007	2
Caelo	Erythromycin	1524004	1
Caelo	Erythromycin	1708807	1
Caelo	Erythromycin	16079213	11
Caelo	Erythromycin	16079514	1
Caelo	Erythromycin	17088306	15
Caelo	Erythromycin	18096208	2
Caelo	Erythromycin	18096404	1
Caelo	Erythromycin	15042603	5
Caelo	Erythromycin	15042704	9
Caelo	Erythromycin	17088301	28
Caelo	Erythromycin	18096303	3
Caelo	Erythromycin	12156204	4
Caelo	Erythromycin	16079513	9
Caelo	Erythromycin	15042702	4
Caelo	Erythromycin	150803401	1
Caelo	Erythromycin	1708/8308	1
Caelo	Erythromycin	16079203	17
Caelo	Erythromycin	14044114	5
Caelo	Erythromycin	14044118	3
Caelo	Erythromycin	12156208	6
Caelo	Erythromycin	13189001	7
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-300059	1
Caelo	Erythromycin	14044201	5
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-300061	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	1811019-02	1
Caelo	Erythromycin	13175603	10
Caelo	Erythromycin	13175801	10
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Caelo	Erythromycin	13175810	3
Caelo	Erythromycin	15042601	2
Caelo	Erythromycin	1508034-02	3
Caelo	Erythromycin	1705038-01	3
Caelo	Erythromycin	17088005	2
Caelo	Erythromycin	18096203	1
Caelo	Erythromycin	16073038-02	1
Caelo	Erythromycin	17088403-20180619Ma1	1
Caelo	Erythromycin	13175504	6
Caelo	Erythromycin	131756017	1
Caelo	Erythromycin	17088002	11
Caelo	Erythromycin	12156207	3
Caelo	Erythromycin	13145504	1
Caelo	Erythromycin	13175608	5
Caelo	Erythromycin	13175809	5
Caelo	Erythromycin	14044007	7
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-296464	2
Caelo	Erythromycin	EB06/14	1
Caelo	Erythromycin	1409019-02	4
Caelo	Erythromycin	15245101	9
Caelo	Erythromycin	16079201	7
Caelo	Erythromycin	16079602	4
Caelo	Erythromycin	16079506	4
Caelo	Erythromycin	16079608	15
Caelo	Erythromycin	16079604	4
Fagron	Erythromycin	17088211	1
Caelo	Erythromycin	12156201	3
Caelo	Erythromycin	1404409	1
Caelo	Erythromycin	14044110	1
Caelo	Erythromycin	15042612	6
Caelo	Erythromycin	15042609	8
Caelo	Erythromycin	15245004	11
Caelo	Erythromycin	15245005	1
Caelo	Erythromycin	16079505	3
Caelo	Erythromycin	16079214	8
Caelo	Erythromycin	16079512	3
Caelo	Erythromycin	16079603	7
Caelo	Erythromycin	16079614	5
Caelo	Erythromycin	17088009	5
Caelo	Erythromycin	17088401	1
Caelo	Erythromycin	17088305	10
Caelo	Erythromycin	1315501	1
Caelo	Erythromycin	13175802	8
Caelo	Erythromycin	14044106	1
Caelo	Erythromycin	154042602	1
Caelo	Erythromycin	15042706	9
Caelo	Erythromycin	15042611	5
Caelo	Erythromycin	15042813	11
Caelo	Erythromycin	10079203	1
Caelo	Erythromycin	16079207	5
Caelo	Erythromycin	1705038	1
Caelo	Erythromycin	17088001	3
Caelo	Erythromycin	1705037-01	1
Caelo	Erythromycin	16i24-B10	1
Caelo	Erythromycin	17088302	1
Caelo	Erythromycin	17088309	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	18096210	1
Caelo	Erythromycin	18096302	2
Caelo	Erythromycin	15042810	4
Caelo	Erythromycin	13175504-3413310132	1
Caelo	Erythromycin	13175505	3
Caelo	Erythromycin	13175506-3559412014	1
Caelo	Erythromycin	14044005	7
Caelo	Erythromycin	1508034-01	1
Caelo	Erythromycin	16G06-803	1
Caelo	Erythromycin	16G06B03329150	1
Caelo	Erythromycin	17088402	6
Caelo	Erythromycin	1788402	1
Caelo	Erythromycin	18096401	3
Caecolo/Krieger	Erythromycin	17088004	1
Caecolo/Noweda	Erythromycin	13189007	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	15042814	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088306	3
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096204	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088404	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096205	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096209	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	10217208	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	13189002	1
Caesar & Loretz GmbH, P...	Erythromycin	16079207	1
Caesar & Loretz GmbH/ G	Erythromycin	18096201	1
Caesar & Loretz/AHC	Erythromycin	15042813	1
Caesar u. Loretz/Noweda	Erythromycin	16079209	1
Caesar&Loretz GmbH	Erythromycin	15042807	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Erythromycin	15042610	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Erythromycin	13175602	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Erythromycin	14044004	1
caesar&lorenz,phönix	Erythromycin	15042603	1
Caesar/Loretz/Noweda	Erythromycin	15042610	1
Calo/AHD	Erythromycin	15042605	1
Cealo / Noweda	Erythromycin	1205036-02	1
Cealo/Alliance Healthcare	Erythromycin	17088309	1
Celo/Kehr	Erythromycin	16079608	1
Eigenherstellung	Erythromycin	14044006	1
EuRho	Erythromycin	1205035-01	1
EuRho	Erythromycin	1205035-02	1
EuRho	Erythromycin	1205036-01	1
EuRho	Erythromycin	1308016-02	2
EuRho	Erythromycin	1705038-03	1
EuRho	Erythromycin	1705038-01	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	1508034-02	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	1705038-01	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1106036-05	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1205035	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1308016-02	1
Euro	Erythromycin	1308016-02	1
Euro CT Phönix	Erythromycin	13175604	1
Euro Oct/Phoenix	Erythromycin	1705038-03	1
Euro OT	Erythromycin	1409019-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01	27
Euro OTC	Erythromycin	1705038-02	14
Euro OTC	Erythromycin	1106036-05	6
Euro OTC	Erythromycin	1205035-02	17
Euro OTC	Erythromycin	4112Q-01362	1
Euro OTC	Erythromycin	1013u-01362	1
Euro OTC	Erythromycin	120503602	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	1308016-01	27
Euro OTC	Erythromycin	120503502	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01Mg100g	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02	45
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02	14
Euro OTC	Erythromycin	15042810	1
Euro OTC	Erythromycin	15245008	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038-01	62
Euro OTC	Erythromycin	167038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1811019_02	1
Euro OTC	Erythromycin	170538-03	1
Euro OTC	Erythromycin	17088203	2
Euro OTC	Erythromycin	160703802	2
Euro OTC	Erythromycin	17088210	4
Euro OTC	Erythromycin	1811019-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038/01	1
Euro OTC	Erythromycin	700770	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02Gehe	1
Euro OTC	Erythromycin	150834-01	1
Euro OTC	Erythromycin	15080-01	1
Euro OTC	Erythromycin	80616-4	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038-02	59
Euro OTC	Erythromycin	1705038-01	78
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1701-BM-001	3
Euro OTC	Erythromycin	170503801	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-04	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-01	13
Euro OTC	Erythromycin	120503601	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036/02	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-040	1
Euro OTC	Erythromycin	14044205	1
Euro OTC	Erythromycin	95(1705038-02	1
Euro OTC	Erythromycin	97(1811019-02)	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02Mg100g	1
Euro OTC	Erythromycin	1811019-01	25
Euro OTC	Erythromycin	96(1811019-01)	1
Euro OTC	Erythromycin	180201E/1705038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	3613A1362	1
Euro OTC	Erythromycin	1906032-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-01	33
Euro OTC	Erythromycin	181119-01	1
Euro OTC	Erythromycin	150803401	1
Euro OTC	Erythromycin	16079206	1
Euro OTC	Erythromycin	1705038_01	1
Euro OTC	Erythromycin	140901902	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1307-BM-001	1
Euro OTC	Erythromycin	1705038-03	17
Euro OTC	Erythromycin	14090-9-01	1
Euro/ANZAG	Erythromycin	1705038-03	1
Euro/Gehe	Erythromycin	1508034-01	1
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-01	1
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-02	2
Euroct/Gehe	Erythromycin	1409019-01	2
Euro OTC	Erythromycin	12A02-N06	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038-2	1
Euro OTC	Erythromycin	130801602	2
Euro OTC	Erythromycin	130801601	6
Euro OTC	Erythromycin	1205036-02	9
Europharm/Otto	Erythromycin	1106036-05	2
EuroTOC / Noweda	Erythromycin	1409019-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EurPS	Erythromycin	1409019-02	3
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329156	8
fagr	Erythromycin	13A02-N06	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-300060	3
Fagron	Erythromycin	16J24-B10	4
Fagron	Erythromycin	11D13-N09	2
Fagron	Erythromycin	EBS/1201-008	2
Fagron	Erythromycin	11J06-N05	2
Fagron	Erythromycin	510211362	1
Fagron	Erythromycin	4212E-01362	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N06	9
Fagron	Erythromycin	E-250213-2	1
Fagron	Erythromycin	E-030613-1	1
Fagron	Erythromycin	13A02N06	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N01	23
Fagron	Erythromycin	13A02-No6	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N060571/680	1
Fagron	Erythromycin	13d30-n01	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010336/730	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010278/730	1
Fagron	Erythromycin	13D30N01	1
Fagron	Erythromycin	12E24-No4	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N-06	1
Fagron	Erythromycin	EB078B13	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	7
Fagron	Erythromycin	14B06-B35	11
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290875	8
Fagron	Erythromycin	14B06-35-290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293509	6
Fagron	Erythromycin	13175602	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293488	3
Fagron	Erythromycin	13175803	1
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-293509	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293490	2
Fagron	Erythromycin	13175810	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293487	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300062	3
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300060	2
Fagron	Erythromycin	14i30b01-300059	1
Fagron	Erythromycin	14I30B01	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300063	1
Fagron	Erythromycin	14/30B0130050	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-303884	6
Fagron	Erythromycin	1430B01303884	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300050	2
Fagron	Erythromycin	14/30-B01	1
Fagron	Erythromycin	EB068/14	1
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-303884	1
Fagron	Erythromycin	1430-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01_308790	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308188	4
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-311166	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	10
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324465	5
Fagron	Erythromycin	16079208	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03324464	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329157	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-329150	1
Fagron	Erythromycin	16079608	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-3367363	1
Fagron	Erythromycin	16J24-b10-329155	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-336735	5
Fagron	Erythromycin	1705038-01	2
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-346206	4
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350907	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350908	2
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-352501	3
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353586	3
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-350908	1
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-352501	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-352500	3
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353587	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-356705	1
Fagron	Erythromycin	cepb001e18	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01	2
Fagron	Erythromycin	18096205	1
Fagron	Erythromycin	18f01-b0a-353587	1
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361400	2
Fagron	Erythromycin	15G07-B05-312356	2
Fagron	Erythromycin	13f12-n21	1
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-290872	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B12-300061	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290873	2
Fagron	Erythromycin	14B06-B35290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293508	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-3000060	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N01003/456	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070126/246	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293511	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-300061	3
Fagron	Erythromycin	1430-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329158	2
Fagron	Erythromycin	EB06814	1
Fagron	Erythromycin	11J06-No5	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339487	7
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-341877	1
Fagron	Erythromycin	1430B01300059	1
Fagron	Erythromycin	EB022E14	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308189	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03	6
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-311166	2
Fagron	Erythromycin	17088402	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339488	2
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324464	11
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	13
Fagron	Erythromycin	14I30-B01	5
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324466	5
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329154	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290866	4
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324462	2
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-329158	1
Fagron	Erythromycin	1409019-02	3
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329150	3
Fagron	Erythromycin	CEPEB001E18	1
Fagron	Erythromycin	1430-b01-300060	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-296464	3
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308789	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	0EBA/0010516	2
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-324463	2
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329155	3
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-329158	1
Fagron	Erythromycin	16G06_B03_324466	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	13175503	1
Fagron	Erythromycin	3000-50	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03_0003	1
Fagron	Erythromycin	EB032J13	4
Fagron	Erythromycin	300059	1
Fagron	Erythromycin	1508034-01	2
Fagron	Erythromycin	16G06B03-329149	1
Fagron	Erythromycin	0EBA/0020516	2
Fagron	Erythromycin	16j24-b10	1
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-339487	2
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-341875	4
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-341875	1
Fagron	Erythromycin	17088005	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353588	2
Fagron	Erythromycin	18f05-b01	1
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361402	1
Fagron	Erythromycin	1205036-01	1
Fagron	Erythromycin	14b06b5293508	1
Fagron	Erythromycin	14/30B01300060	1
Fagron	Erythromycin	700770-0002	1
Fagron	Erythromycin	18F-05-B01	1
Fargon/Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10-329158	1
Fiebig	Erythromycin	1607038-02	1
Fiebig	Erythromycin	17088005	1
Finteler Apotheke	Erythromycin	1607038-02	1
Gatt-Koller	Erythromycin	1803029	2
gehe	Erythromycin	1607038-02	2
Gehe	Erythromycin	11D13-N09	1
Gehe	Erythromycin	12E24-N04	1
Gehe	Erythromycin	12152105	1
Gehe	Erythromycin	12152108	1
Gehe	Erythromycin	1106036-05	1
Gehe	Erythromycin	13189001	2
Gehe	Erythromycin	13F12-N21	1
Gehe	Erythromycin	1308016-02	1
Gehe	Erythromycin	1409019-01	3
Gehe	Erythromycin	15042603	1
Gehe	Erythromycin	15042705	1
Gehe	Erythromycin	15245004	1
Gehe	Erythromycin	16079209	1
Gehe	Erythromycin	16079204	1
Gehe	Erythromycin	16G06-B03	1
Gehe	Erythromycin	1607038-02	1
Gehe	Erythromycin	16079510	1
Gehe	Erythromycin	16J24-B10-336735	1
Gehe	Erythromycin	18F05-B01-352501	1
GEHE	Erythromycin	16079208	1
GEHE	Erythromycin	16079213	2
GEHE	Erythromycin	16079512	1
GEHE	Erythromycin	16079609	2
GEHE	Erythromycin	17088008	1
GEHE	Erythromycin	17088203	2
GEHE	Erythromycin	18096210	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329149	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE 21.05.2014	Erythromycin	1308016-01	1
Caelo	Erythromycin	12152104	2
Caelo	Erythromycin	1181116	1
Caelo	Erythromycin	1171116	1
Caelo	Erythromycin	17088013/1250418	1
Euro OTC	Erythromycin	17088005	1
Fagron	Erythromycin	13F12-N21	24
Fagron	Erythromycin	13175608	1
Fagron	Erythromycin	16J25-B10-329155	1
Caelo	Erythromycin	15042705	11
gepepharm GmbH	Erythromycin	13175502	1
Gutenberg-Apotheke	Erythromycin	13175608	1
Hedinger	Erythromycin	15245002	2
Klenk	Erythromycin	EB068I14	1
Ichthyol-Gesellschaft	Erythromycin	161020E/1607038-01	1
Jenapharm/Phönix	Erythromycin	1607036-01	1
JENNE	Erythromycin	18096202	2
Kehr	Erythromycin	1705038-01	1
Klosterring	Erythromycin	CEPEB001E18	1
Krieger	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Krieger	Erythromycin	16J24-B10-336735	1
Krieger	Erythromycin	16J24-B10-341876	1
L12	Erythromycin	18096203	1
Caelo	Erythromycin	16079206	3
L30	Erythromycin	17088208	1
Midas	Erythromycin	16079609	1
Mikrobiell	Erythromycin	1705038-01	1
Noweda	Erythromycin	11195413	1
Noweda	Erythromycin	11195411	2
Noweda	Erythromycin	12152108	2
Noweda	Erythromycin	12E24-N04	1
Noweda	Erythromycin	12152201	1
Noweda	Erythromycin	13175603	2
Noweda	Erythromycin	13175608	1
Noweda	Erythromycin	130801602	2
Noweda	Erythromycin	14044006	1
Noweda	Erythromycin	14044114	1
Noweda	Erythromycin	15245101	1
Noweda	Erythromycin	150803401	1
Noweda	Erythromycin	1607038-02	1
Noweda	Erythromycin	16079606	1
Noweda	Erythromycin	160703801	1
Noweda	Erythromycin	17088003	1
Noweda	Erythromycin	16J24-B10	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070228/246	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290874	3
Euro OTC	Erythromycin	160703801	5
Caelo	Erythromycin	12156202	7
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290872	1
Noweda/Euro	Erythromycin	1607038-01	2
Fagron	Erythromycin	14I30B01308189	1
Noweda/Gehe	Erythromycin	14B06-B35-293508	1
Noweda21.04.2015	Erythromycin	14044110	1
Euro OTC	Erythromycin	140901901	3
Euro OTC	Erythromycin	140919-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036-01	7
OTG/Gehe	Erythromycin	1409019-01	1
Phoenix	Erythromycin	12152201	2
Phoenix	Erythromycin	13175608	1
Phoenix	Erythromycin	14044106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Erythromycin	15042609	1
Phoenix	Erythromycin	15042811	1
Phoenix	Erythromycin	16079501	1
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175608	2
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175604	1
Phoenix/Cealo	Erythromycin	17088004/0918E-01362	1
Phonix	Erythromycin	17088005	1
phönix	Erythromycin	15245101	1
phönix	Erythromycin	15042611	1
phönix	Erythromycin	15042813	1
phönix	Erythromycin	16079203	1
Phönix	Erythromycin	121427016	1
Phönix	Erythromycin	1205036-02	1
Phönix	Erythromycin	14B06-B35	1
Phönix	Erythromycin	14044201	1
Phönix	Erythromycin	16079205	1
Phönix	Erythromycin	17088002	1
Phönix	Erythromycin	1705038-01	1
Phönix	Erythromycin	1705038-03	1
Phönix	Erythromycin	17088404	1
Phönix	Erythromycin	1811019-01	2
Phönix WE: 23.09.17 E...	Erythromycin	16079604	1
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-329155	1
Cealo	Erythromycin	13189004	5
Phönix WE:30.07.2016 ...	Erythromycin	15245101	1
Euro OTC	Erythromycin	170503803	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	1
Rondell Apotheke	Erythromycin	15042803	1
Sanacorp	Erythromycin	1106036-04	1
Sanacorp	Erythromycin	12152202	1
Sanacorp	Erythromycin	1205035-02	1
Sanacorp	Erythromycin	12156208	1
Sanacorp	Erythromycin	13H22-N07	1
Sanacorp	Erythromycin	59/AKD51	1
Sanacorp	Erythromycin	60/AKD52	1
Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10	2
Sanacorp	Erythromycin	17088002	1
Sanacorp	Erythromycin	17088402	1
Sanacorp	Erythromycin	17088203	2
Sanacorp	Erythromycin	1705038-03	1
Sanacorp	Erythromycin	17088302	1
Sanacorp	Erythromycin	181101901	1
Cealo	Erythromycin	11j06-n05	1
Cealo	Erythromycin	59/AKD59	1
Cealo	Erythromycin	60/AKD4	1
Cealo	Erythromycin	160703801	1
Sanacorp;19.03.15;30,50EUR	Erythromycin	1409019-01	1
Cealo	Erythromycin	17088404	11
Cealo	Erythromycin	17088008	9
Cealo	Erythromycin	14044008	4
Unisan	Erythromycin	140901902	1
VDL	Erythromycin	11195407	1
VDL	Erythromycin	160703801	1
Cealo	Erythromycin	11195408	1
Cealo	Erythromycin	12152102	3
Wolff/AHD	Erythromycin	15245004	1
	Erythromycin	1308016-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	26
Cealo	Erythromycin	13175601	10
Cealo	Erythromycin		3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	1508034	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038	1
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	14
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	5
Fagron	Erythromycin		2
Phagron	Erythromycin		1
Sanacorp	Erythromycin		1

- 97 319 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 602 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 209
Typ B	0	354	14	112 146
Typ C	0	2428	13	97 319

Die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	96,1957 % (> 95,3804 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,4674 % (> 99,3445 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	29,65	–
Dexamethason	30,95	49,01
Budesonid, mikronisiert	35,93	31,66
Hydrocortisonacetat	37,88	–
Ciclosporin	41,37	–
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	43,57	–
Triamcinolonacetonid	44,11	32,33
Calciumcitrat-Tetrahydrat	55,02	–
:	:	:
Betamethasonvalerat	>50	40,69
Bacitracin	>50	60,35
Prednicarbat, mikronisiert	>50	64,20
Prednisolon, mikronisiert	>50	64,53
Triamcinolon, mikronisiert	>50	137,92
Prednison	>50	170,57
Capsaicin, natürlich	>50	198,17
Heparin-Natrium	>50	214,31
Norethisteronacetat	>50	222,47
Betamethason, mikronisiert	>50	227,44

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21890	21890	0,00	38,02
21323	22438	3,28	39,02
21651	21651	0,00	30,95
22438	22438	0,00	37,83
22832	22832	0,00	42,02
21669	24420	9,55	33,45
21056	21890	6,96	40,29
24420	24420	0,00	32,07
23438	23438	0,00	40,30

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolbenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20098-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Estradiolbenzoat	6	3	91

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Estradiolbenzoat	
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218	40	20150415
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254	40	20180614*
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	21290	40	1507405
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869	60	0000010566
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI	60	0000010566
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI	60	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257	40	20140327
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI	60	20140327

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 229 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	21324	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139	40
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218SI [†]	40
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254SI [†]	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873SI	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139SI	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 352 Spektren von 237 *Apo-Ident*-Kunden aus 99 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 90 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 07.06.13 ek: 24,14EUR	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17357602	1
AHD	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Estradiolbenzoat	18144404	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	140101-01	1
aliance healthcare 5.12. . .	Estradiolbenzoat	10118576	1
Alliance Healthcare	Estradiolbenzoat	1301006-01	1
Bayer Pharma AG / Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02	1
Bayer Pharma/Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
Bayer-Schering	Estradiolbenzoat	1007037-03	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124918	2
Caelo	Estradiolbenzoat	12255904	10
Caelo	Estradiolbenzoat	10124909	5
Caelo	Estradiolbenzoat	10124919	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124912	1
Caelo	Estradiolbenzoat	92137389	1
Caelo	Estradiolbenzoat	6091305	1
Caelo	Estradiolbenzoat	81403700	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13276401	6
Caelo	Estradiolbenzoat	13277603	2
Caelo	Estradiolbenzoat	21121204	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	3
Caelo	Estradiolbenzoat	1301006-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	150918EB	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1507806	1
Caelo	Estradiolbenzoat	16003701	4
Caelo	Estradiolbenzoat	16003702	2
Caelo	Estradiolbenzoat	16003707	9
Caelo	Estradiolbenzoat	15078609	1
Caelo	Estradiolbenzoat	111004-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	181444406	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078604	18
Caelo	Estradiolbenzoat	15078603	17
Caelo	Estradiolbenzoat	18144406	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255905	10
Caelo	Estradiolbenzoat	10124921	1
Caelo	Estradiolbenzoat	181444405	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277602	8
Caelo	Estradiolbenzoat	15078602	6
Caelo	Estradiolbenzoat	1401001-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277605	3
Caelo	Estradiolbenzoat	10124915	2
Caelo	Estradiolbenzoat	1149	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	18144404	4
Caelo	Estradiolbenzoat	17357605	1
Caelo	Estradiolbenzoat	eucerin	1
Caelo	Estradiolbenzoat	18144405	4
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	2
Caelo	Estradiolbenzoat	84303830	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	17357605	1
Caesar & Loretz GmbH/An. . .	Estradiolbenzoat	18144404	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa. . .	Estradiolbenzoat	18144404	1
EuRho/Sanacorp	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-028638831	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-01	7
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-01	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-02	9
Euro OTC	Estradiolbenzoat	121019-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1401001-01	10
Euro OTC	Estradiolbenzoat	84303830	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1807161	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estradiolbenzoat	130100601	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	150700901	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-02	4
Euro OTC	Estradiolbenzoat	83101340	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	14010001-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-02	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1007037-02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-3434714	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403680	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13/11-N01	2
Fagron	Estradiolbenzoat	81403690	2
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288645	1
Fagron	Estradiolbenzoat	11H01-N12	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	6
Fagron	Estradiolbenzoat	1412033-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	6
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-2920001	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14820-B02-294949	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12L14-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	83101340	2
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01B05343714	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-343714	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15c10-b04-305523	1
Fagron	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	2x12L14-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12D20N06	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08-311705	10
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	3
Fagron	Estradiolbenzoat	14b20-b02-294949	1
Fagron	Estradiolbenzoat	84303830	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08	1
Finze	Estradiolbenzoat	1003040-01	2
Gehe	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Gehe	Estradiolbenzoat	15078606	1
GEHE	Estradiolbenzoat	15078609	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078606	4
Caelo	Estradiolbenzoat	1100417	1
Klenk	Estradiolbenzoat	8(18144402)	1
Nachprüfung	Estradiolbenzoat	123456	1
Noweda	Estradiolbenzoat	13277603	1
Noweda	Estradiolbenzoat	15078608	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-01	9
Euro OTC	Estradiolbenzoat	8011422	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009-01	14
Phoenix	Estradiolbenzoat	18144402	1
Phoenix WE:20.11.17 1g/...	Estradiolbenzoat	16003702	1
Phoenix/Cealo	Estradiolbenzoat	1611004-01	1
phönix	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	1
Phönix	Estradiolbenzoat	16003707	2
Caelo	Estradiolbenzoat	18144402	10
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10B04305523	1
Caelo	Estradiolbenzoat	17357602	3
Euro OTC	Estradiolbenzoat	161100402	1
sanacorp	Estradiolbenzoat	15078604	1
Sanacorp	Estradiolbenzoat	10/AKD24	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N052	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-01	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
VDL	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
WE:Phönix 21.09.2012	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Caelo	Estradiolbenzoat		4
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	12
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	10
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	3
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	3
VDI 16.10.14 12,70 euro	Estradiolbenzoat		1

- 99 408 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 030 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	108 229
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	321	31	99 408

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 % (> 99,8881 %)	91,1932 % (> 90,3409 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tetracainhydrochlorid	44,75	—
Ketaminhydrochlorid	55,97	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	2,13	78,10
21869	21869	0,00	74,10
23218	21869	6,71	78,95
21257	21290	1,78	77,06
21290	21290	0,00	75,95
24254	24254	0,00	76,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Estradiol-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20497-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Estradiol-Hemihydrat	9	13	74

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Estradiol-Hemihydrat	
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumtartrat-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Estradiol-Hemihy...	12268016	21302	40	1410502
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21499	60	20130913
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
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1208022-01	21291	40	20121012
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1507013	21847	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1507013	21847SI	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1510039	21945	60	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1510039	21945SI	89	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1601017	22307	45	20160122*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1612008	22913	40	20170117*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1612008	22913SI	40	20170117*
Fagron	Estradiol-Hemihy...	14G24-B04-297404	21667	55	20140825
Fagron	Estradiol-Hemihy...	16H04-B01-328738	23184	40	20160915

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ 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.
- 107780 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099	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
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
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	21263	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
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339SI	30
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307SI [†]	45
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083SI	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086SI	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
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	23184SI [†]	30

- 111 210 Spektren aus insgesamt 2279 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 222 Spektren von 102 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	83100820	2
Anzag; 12.72EUR; 7.10.2015	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
Bayer Pharma	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	2
Bayer Pharma AG	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078104	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12172003	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268012	4
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	22101301	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	9248916	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078105	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	19051501	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038004	5
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285804	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038014	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385410	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082105	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285811	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268003	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082104	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1705018-01	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385415	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082101	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	Estradiol-Hemihydrat	15038010	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1503801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	5
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	18082104	2
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	15385415	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	25
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008_01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018-01	18
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032-01	19
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-0101374814	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1504034-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	27061714	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-01	8
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1404030-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	17058205	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1308003-01	2
Euro/ Phönix	Estradiol-Hemihydrat	3417M-02845	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9G07N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	5
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9J27-N05	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L19-N07	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13E07-N02	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L29-N07	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11031401	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297402	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13k22n01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297406	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297405	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308190	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308568	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-328738	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12B01326783	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-334200	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-334200	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351789	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-339490	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351790	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-302446	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11A21-N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201170	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-312068	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	1802013-01	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	302446	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12-B01-326783	5
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-337595	1
Fiebig	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01	1
Gatt-Koller	Estradiol-Hemihydrat	1801604	2
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	82404160	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	15038016	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351946	2
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	12268008	1
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
phönix	Estradiol-Hemihydrat	13285802	1
Sanacorp	Estradiol-Hemihydrat	15038010	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078113	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	4
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	1

- 99 538 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 046 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	882	7	107 780
Typ B	0	1281	23	111 210
Typ C	0	219	3	99 538

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 %)	99,2126 % (> 98,8751 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,2362 % (> 98,0061 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,6486 % (> 97,2973 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Colistinsulfat	24,02	—
Polymyxin-B-sulfat	29,27	—
Minoxidil	32,75	—
Thiaminchloridhydrochlorid	32,82	—
Bacitracin	38,31	—
Magnesiumcitrat	40,79	—
Nystatin	42,21	—
Prednison	43,82	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	47,83	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	50,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21302	21302	0,00	41,53
21499	21847	4,64	39,82
21500	21500	0,00	40,75
21501	21302	4,01	40,02
21502	21302	3,33	39,96
21503	21302	2,34	38,70
21504	21302	4,30	39,47
21505	21302	3,71	37,81
21506	21302	4,27	38,81
21507	21302	3,44	41,17
21508	21508	0,00	43,83
21847	21847	0,00	41,16
21291	21945	3,12	39,62
21667	21945	1,45	37,46
21945	21945	0,00	38,87
22307	22307	0,00	39,08
22913	22913	0,00	34,74
23184	22307	3,32	41,88

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolvalerat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20330-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Estradiolvalerat	5	1	73

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Estradiolvalerat	
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411	60	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI	45	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416	120	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI	45	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
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989	60	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI	30	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056	40	20161221*
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056SI	40	20161221*
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	20651	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	21266	40	20120118
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646	60	20140616

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ 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.
- 107 889 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 327 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 173 Spektren von 90 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bayer Pharma AG	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	1
Bayer Pharma GmbH	Estradiolvalerat	82201620	1
Beiersdorf/AHD	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Caelo	Estradiolvalerat	4214U-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10B05308851	1
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-b05-314840	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327706	4
Caelo	Estradiolvalerat	16327709	3
Caelo	Estradiolvalerat	16327710	1
Caelo	Estradiolvalerat	1810013	1
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264002	1
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Caelo	Estradiolvalerat	18062402	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067409	3
Caelo	Estradiolvalerat	16327711	1
Caelo	Estradiolvalerat	5315A-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327703	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067402	9
Caelo	Estradiolvalerat	19061503	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067407	2
Caelo	Estradiolvalerat	test	1
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-B05-305396	1
Caelo	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067405	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067403	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327702	5
Caelo	Estradiolvalerat	13264003	1
Caelo	Estradiolvalerat	15194808	1
Euro OTC	Estradiolvalerat	15C10-b05	1
Fagro	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	814M-03259	1
Fagron	Estradiolvalerat	11K04-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Fagron	Estradiolvalerat	12G05N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	13D16N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13J13-N02	1
Fagron	Estradiolvalerat	13I13-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294847	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-296348	7
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	3
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-302873	3
Fagron	Estradiolvalerat	14E26B02	2
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	5
Fagron	Estradiolvalerat	27061710	1
Fagron	Estradiolvalerat	18G05-B02-353985	3
Fagron	Estradiolvalerat	VFM002-1C	1
Fagron	Estradiolvalerat	82201620	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	19c10-b05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	15c10-b05-309186	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-313568	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-328135	3
Fagron	Estradiolvalerat	13A07-N11	6
Fagron	Estradiolvalerat	13G09-N05	5
Fagron	Estradiolvalerat	12K05-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	16F09B01328135	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305396	1
Fagron	Estradiolvalerat	12A20-N10	2
Fagron	Estradiolvalerat	11k04-n04	1
Fagron	Estradiolvalerat	24052014a	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-308851	7
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-309186	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	84404140	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05_314840	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-No9	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05321675	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05-326087	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	3
Fagron	Estradiolvalerat	18g05-b02	1
Frago/Gehe	Estradiolvalerat	15C10-B0508561040	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-329621	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01	2
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Fragon	Estradiolvalerat	15C10-B05-5314840	1
GEHE	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01_332756	1
Hedinger/Noweda	Estradiolvalerat	15C10-B05	1
Noweda	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	13D16-N10	4
Fagron	Estradiolvalerat	13g09-n05	1
Phoenix	Estradiolvalerat	13G09-N05	1
Phönix	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Sanacorp	Estradiolvalerat	13264002	1
THC/Phönix	Estradiolvalerat	18067402	1
Caelo	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	1
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	3

- 99 587 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 046 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolvalerat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	780	0	107 889
Typ B	0	187	0	112 327
Typ C	0	165	8	99 587

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 % (> 99,8881 %)	95,3757 % (> 93,6416 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methylcellulose	38,78	–
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	43,10	–
Dexamethason	43,63	–
Budesonid, mikronisiert	55,34	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21266	21416	4,06	47,92
21424	21424	0,00	46,02
21646	21416	3,51	47,55
23056	23056	0,00	49,86
21416	21416	0,00	46,57

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20651	21411	2,59	43,63
21411	21411	0,00	45,22
21417	21416	1,26	46,15
21418	21416	4,59	48,18
21419	21416	1,04	46,15
21422	21416	2,69	47,72
21423	21416	1,80	45,97
21425	21416	1,23	47,01
21426	21416	1,08	46,97
21989	21416	1,91	47,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estriol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20878-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Estriol	8	8	113

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Estriol	
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Estriol	13256001	21390	55	1511155
Caelo	Estriol	13256001	21390SI	60	1511155
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	1507026	21848SI	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939	60	20151009*
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI	60	20151009*
Euro OTC	Estriol	1703044	23181	40	20170502*
Fagron	Estriol	11J13-N07	21255	40	1412180
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889	40	20160711
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889SI	40	20160711
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172	40	20170301

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 107814 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estriol	161382	22633	40
Euro OTC	Estriol	1310002-01	21292	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
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
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172SI [†]	30

- 111 644 Spektren aus insgesamt 2284 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 143 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 110 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	17133705	1
Caelo	Estriol	17133710	3
Caelo	Estriol	1713373	1
Euro OTC	Estriol	17133706	1
Audor Pharma	Estriol	APL00036940E	2
Audor Pharma	Estriol	APL000036940E	1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293E	1
Audor Pharma	Estriol	AP20780041020218E	1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293	1
Bombastus	Estriol	5128	1
Caelo	Estriol	11254402	1
Caelo	Estriol	11254410	1
Caelo	Estriol	12032503	4
Caelo	Estriol	10053206	1
Caelo	Estriol	11254412	1
Caelo	Estriol	12H06-N02	1
Caelo	Estriol	12298704	6
Caelo	Estriol	12298702	2
Caelo	Estriol	27061303	1
Caelo	Estriol	17042014B	1
Caelo	Estriol	14077901	1
Caelo	Estriol	14077904	9
Caelo	Estriol	14272101	3
Caelo	Estriol	1477904	1
Caelo	Estriol	14272104	4
Caelo	Estriol	24031501	1
Caelo	Estriol	15297804	11
Caelo	Estriol	15028905	1
Caelo	Estriol	15297805	1
Caelo	Estriol	16053405	2
Caelo	Estriol	16053404	1
Caelo	Estriol	17133703	2
Caelo	Estriol	18041811	1
Caelo	Estriol	17133711	1
Caelo	Estriol	9071801	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	Estriol	17348706	4
Caelo	Estriol	18247101	1
Caelo	Estriol	15008902	1
Caelo	Estriol	12032507	5
Caelo	Estriol	16138204	4
Caelo	Estriol	1733706	1
Caelo	Estriol	17348702	5
Caelo	Estriol	13256004	9
Caelo	Estriol	16317701	4
Caelo	Estriol	12H06N02	1
Caelo	Estriol	17133704	9
Caelo	Estriol	16/19-B01-331467	1
Caelo	Estriol	12032504	2
Caelo	Estriol	15028904	7
Caelo	Estriol	16053409	1
Caelo	Estriol	19035607	2
Caelo	Estriol	14j20-b07	1
Caelo	Estriol	12298707	2
Caelo	Estriol	10H30-N06	1
Caelo	Estriol	1409018-01	1
Caelo	Estriol	15028901	4
Caelo	Estriol	17133706	16
Caelo	Estriol	17348707	2
Caelo	Estriol	19035606	1
Caelo	Estriol	1710030-01	2
Caelo	Estriol	17133709	6
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028901	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028904	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	19035609	1
Caesar § Lorenz GmbH	Estriol	12298712	1
Caesar&Loretz,AHC, 19.0...	Estriol	15297804	1
Cealo/ Sanacorp	Estriol	17133706	2
Cealo/GEHE	Estriol	17348702	1
Ensbona/ Sanacorp	Estriol	16053405	1
EuRho	Estriol	1710030-01	1
Euro OTC	Estriol	1310002-01	1
Euro OTC	Estriol	1610035-01	5
Euro OTC	Estriol	1703044-01	1
Euro OTC	Estriol	1710030-01	2
Euro OTC	Estriol	170344-01	1
Euro OTC	Estriol	1803011-01	1
Euro OTC	Estriol	15028904	1
Euro OTC	Estriol	1201020-01	1
Euro OTC	Estriol	1409018-01	1
Euro OTC	Estriol	1606044-01	12
Euro/Phönix	Estriol	1509042-01	1
Fagron	Estriol	12F08-N06	1
Fagron	Estriol	12H06-N02	5
Fagron	Estriol	11D13-N11	1
Fagron	Estriol	12A26-N02	2
Fagron	Estriol	12K07-N15	2
Fagron	Estriol	13C15-N04	4
Fagron	Estriol	81100490	1
Fagron	Estriol	13D19-N02	1
Fagron	Estriol	13H28-N01	4
Fagron	Estriol	14B06-B11-291565	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-294565	1
Fagron	Estriol	14b06b11291565	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294033	1
Fagron	Estriol	15A15-B07-312064	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estriol	15297804	2
Fagron	Estriol	15A15-B07-314241	2
Fagron	Estriol	16D15-B03-323017	1
Fagron	Estriol	16I19-B01	1
Fagron	Estriol	16I9-B01	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-331467	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-351346	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-351346	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294034	3
Fagron	Estriol	16I19-B01-332862	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-332862	1
Fagron	Estriol	12H06-No2	2
Fagron	Estriol	16D15-B03-323016	2
Fagron	Estriol	16/19-B01-340536	2
Fagron	Estriol	14B06-B11-291563	1
Fagron	Estriol	86200800	1
fargon	Estriol	12a26-n02	1
Fiebig	Estriol	17133711	1
Fischar/Gehe	Estriol	14H29-B02-298072	3
Gehe	Estriol	16053405	1
Gehe 30.12.14	Estriol	14B06-B11-291563	1
Caelo	Estriol	17348701	8
Haihang Industry	Estriol	20130824	1
Kehr	Estriol	17133704	1
Kehr	Estriol	18247101	1
Kehr/Apomix	Estriol	14077904	1
Noweda	Estriol	11J13-No7	1
Noweda	Estriol	12032504	1
Noweda 19.05.2015	Estriol	14272104	1
Caelo	Estriol	14077903	2
Caelo	Estriol	16317703	4
NWM CHina	Estriol	ES150304	1
Euro OTC	Estriol	1403011-01	2
Phönix /euro	Estriol	1803011-01	1
Caelo	Estriol	16053408	4
Caelo	Estriol	16317702	4
Sanacorp	Estriol	13256004	1
Sanacorp	Estriol	16317701	1
Sanacorp	Estriol	16317702	1
Shandong Northwest Manu...	Estriol	ETL160302	1
Shandong Northwest Manu...	Estriol	ETL160419	1
VDL	Estriol	13256004	1
Audor Pharma	Estriol		4
Caelo	Estriol	13256001	1
Caelo	Estriol	12298706	1
Fagron	Estriol	11J13-N07	3
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	1
Fagron	Estriol		1

- 99 452 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 008 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	107 814
Typ B	0	870	0	111 644
Typ C	0	306	2	99 452

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 % (> 99,8881 %)	99,3506 % (> 98,3766 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	33,53	–
Alfatradiol	40,42	128,54
Kolophonium	43,29	–
Dihydrocodeinhydrogentartrat	44,49	–
L-Glutathion	48,74	–
Estradiol-Hemihydrat	55,81	–
⋮	⋮	⋮
Pregnenolon	>50	188,38
Chininhydrochlorid	>50	200,21
Progesteron, mikronisiert	>50	220,51
Chininsulfat	>50	231,11
Spironolacton	>50	254,32
Testosteronpropionat	>50	311,42

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt,

so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21401	21848	2,18	31,91
21395	21390	1,50	31,56
21399	21939	1,96	42,69
21400	21939	2,01	42,88
21939	21939	0,00	41,26
22889	23181	1,81	42,65
23181	23181	0,00	41,88
21848	21848	0,00	34,74
21392	21848	4,27	38,32
21404	21255	2,05	43,74
21255	21255	0,00	43,16
21393	21848	1,21	33,70
21394	21848	4,16	39,15
20878	21255	2,73	43,63
21391	21390	2,93	33,27
23172	21939	1,93	42,88
21390	21390	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethacridinlactat-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20750-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Ethacridini lactas monohydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ethacridinlactat-Monohydrat	6	2	62

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Ethacridinlactat...	16273403	23247	40	20161122
Euro OTC	Ethacridinlactat...	1206016-02	21636	60	20121019
Euro OTC	Ethacridinlactat...	1412034-02	22733	40	20150223
Fagron	Ethacridinlactat...	13I24-N03	21265	40	AR-15-FG-007011-02
Fagron	Ethacridinlactat...	15A29-B02-306219	22500	40	20150205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23671	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146	24355	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23798	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 212 Spektren von 135 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12324N03	1
AHL	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Alliance Healthcare	Ethacridinlactat-Monohydrat	141234-04	1
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11J07-N05	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	5
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	1
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177603	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438003	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272406	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272410	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	10
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1627412	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	7247805	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332312	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314607	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	10288702	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12268407	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247606	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332303	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177612	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332316	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273411	9
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	10
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	5
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203404	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272408	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15/214/R	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177608	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438009	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	162734	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332316	1
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	2112A-02196	1
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	914E-02196	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	8
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	5
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	6
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	1
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
E Plus	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	1
Ebert & Jacobi 19.07...	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	5
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	6
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203404	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-04	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007v-03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007V-03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007-01	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	6
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12A02-N10	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N135-15	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12C30-N07	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12J24-N04	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	3
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	6
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16e20-b11-322514	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-328430	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-04	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201205001	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12/24-N04	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11/07-N05	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13124-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-322514	5
Finze	Ethacridinlactat-Monohydrat	90601	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Phoenix	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
phoenix 18.11.2014	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Phonix	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Phönix	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Rezepturlager - Verläng...	Ethacridinlactat-Monohydrat	121/15	1
Rezepturlager - Verläng...	Ethacridinlactat-Monohydrat	220/17	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272413	1
Sanacorp HST	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273403	7
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	4
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	6

- 99 548 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 058 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	110	10	112 394
Typ C	0	201	11	99 548

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 % (> 99,8881 %)	94,8113 % (> 93,3962 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	14,69	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	18,33	—
Chloramphenicol	39,10	—
Natriumcromoglicat	40,58	—
Tosylchloramid-Natrium	44,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20750	21265	4,89	22,12
21265	21265	0,00	22,34
21636	21265	4,79	22,17
22733	21265	6,99	22,44
23247	21265	5,85	22,18
22500	21265	5,46	22,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethosuximid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 24100-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ethosuximid	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 589 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Katwijk Chemie BV	Ethosuximid	451644	24102	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 589
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiol-Hemihydrat	42,49	—
Menthol	57,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,17	42,49
24101	24101	0,00	42,93

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethylhydrogenfumarat-Calcium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21532-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	4	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1310029-01	21562	60	20131126
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1306012-01	21641	60	1505456
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1510005	21938	60	20151030*
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13B25-N08	21532	60	1411090

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1601011	22294	60

- 112 454 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005-01	12

- 99 748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	60	0	112 454
Typ C	0	11	1	99 748

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	22,00	—
Griseofulvin	38,79	—
Atropinsulfat	67,52	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21938	21938	0,00	54,72
21532	21532	0,00	46,06
21562	21641	14,38	39,86
21641	21641	0,00	22,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylhydrogenfumarat-Magnesium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21533-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	4	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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
Fagron	Ethylhydrogenfum. ...	13G10-N01	21533	60	1411091

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1306014-01	21642	60

- 112 454 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	14H27-B04-299502	6

- 99 754 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	28	32	112 454
Typ C	0	6	0	99 754

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 % (> 99,9893 %)	46,6667 % (> 41,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	30,31	–
Ergotamintartrat	48,13	–
Atropinsulfat	65,56	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21533	21533	0,00	48,43
23008	23008	0,00	30,96
21937	21937	0,00	48,13
22290	22290	0,00	52,25

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fampridin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20902-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fampridin	8	1	19

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Fampridin	
Amifampridin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Fampridin	16276001	22881	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	22905	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	23074	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	23237	40	20161024
Caelo	Fampridin	190675	24724	40	20190506*
Caelo	Fampridin	180219	24756	40	20180214*
Caelo	Fampridin	180219	24756SI	40	20180214*
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
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894	40	20160609
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22945	40	20160609
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	24439	40	20180103
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	24439SI	40	20180103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 089 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Fampridin	172170	23653	40
Caelo	Fampridin	190675	24724SI [†]	40
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894SI [†]	40

- 112394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fampridin	15350001	1
Caelo	Fampridin	16276002	3
Caelo	Fampridin	17217003	2
Caelo	Fampridin	24111801	1
Caelo	Fampridin	15350002	1
Fagron	Fampridin	14D11-B06-296110	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	Fampridin	13C07-B02-289395	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-301641	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-304961	1
Fagron	Fampridin	17/19-B01-339467	1
Fagron	Fampridin	17D19-B01-333745	1
Fagron	Fampridin	16/19-Bo4-330727	1
Fagron	Fampridin	18121801	1
Fagron	Fampridin	16D11-B07	1
Fagron	Fampridin	18H01-B08	1
Fagron	Fampridin	17/19-B01	2
Fagron	Fampridin	17K20-B02	3
Inresa	Fampridin	220825	1
Caelo	Fampridin	19067501	1
Caelo	Fampridin	16276001	1

- 99 734 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fampridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	580	0	108 089
Typ B	0	108	12	112 394
Typ C	0	26	0	99 734

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 %)	90,0000 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Phenobarbital	47,75	—
Eosin gelblich	50,14	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22945	22491	6,35	71,50
20902	20902	0,00	62,22
24756	24756	0,00	67,12
21541	20902	3,63	61,70
22491	22491	0,00	68,20
22881	22491	15,64	63,62
24724	24724	0,00	66,68
22894	22491	2,10	69,37
22905	22491	15,21	63,56
23074	22491	16,89	64,30
23237	22491	18,91	64,89
24439	22491	6,19	66,65

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Finasterid (Form III)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20955-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Finasterid (Form III)	6	4	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-01	21626	60	1506004
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-02	21750	60	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-02	21750SI	51	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form...	1605020	22565	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form...	1605020	22565SI	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form...	1610012	22856	40	20161116*
Euro OTC	Finasterid (Form...	1610012	22856SI	33	20161116*
Fagron	Finasterid (Form...	13I03-N01	20955	40	1411272
Fagron	Finasterid (Form...	14A16-B40-295980	21742	60	20140317
Fagron	Finasterid (Form...	14A16-B40-295980	21742SI	45	20140317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 200 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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)*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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	22594	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010	24129SI	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1809019	24342SI	31
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594SI	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595SI	40

- 112 163 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Finasterid (Form III)	1809019-01	1
Crystal	Finasterid (Form III)	141100801	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1704004-01	5
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010-01	2
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1411008-01	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1605020-01	1
Fagron	Finasterid (Form III)	14111305	1
Fagron	Finasterid (Form III)	17011303	1
Fagron	Finasterid (Form III)	14L23-B02-306981	1
Fagron	Finasterid (Form III)	19041707	1
Fagron	Finasterid (Form III)	18041810	1
FRagron	Finasterid (Form III)	13I03-N01	2
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1610012-01	2
Euro OTC	Finasterid (Form III)	C1012/116010	1
Phoenix	Finasterid (Form III)	1804010-01	1
Shandong Northwest Manu...	Finasterid (Form III)	FNA160604	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	1

- 99 736 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 110 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 200
Typ B	0	351	0	112 163
Typ C	0	24	0	99 736

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kaliumsorbit	39,74	—
Estriol	45,12	—
Dexamethasonacetat	45,69	—
Mometasonfuroat, mikronisiert	51,44	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	12,48	54,03
21750	21626	11,45	52,42
20955	20955	0,00	45,69
21626	21626	0,00	45,12
22565	22565	0,00	48,64
22856	22856	0,00	52,93

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21031-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinolonacetonid; Fluocinoloni acetonidum micron.; Fluocinoloni acetonatum micron.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	5	1	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid*, *mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Fluocinolonaceto...	12035003	21756	60	20120321
Caelo	Fluocinolonaceto...	12035003	21756SI	48	20120321
Caelo	Fluocinolonaceto...	162281	22637	40	20160907*
Caelo	Fluocinolonaceto...	162281	22637SI	30	20160907*
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21031	60	1404008
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21077	60	20121206
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21822	60	20121206
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21822SI	60	20121206
Fagron	Fluocinolonaceto...	14L19-B04-307101	22267	45	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto...	14L19-B04-307101	22267SI	45	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto...	14L19-B04-307101	23080	40	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto...	17F14-B08-350105	24700	40	20171221

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 081 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 218 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	172130	23674	40
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	172130	23674SI	12
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	21823	60
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	21823SI	46
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-307101	23080SI [†]	20
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	17F14-B08-350105	24700SI [†]	40

- 112 296 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013V-03	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	16228108	2
Eurho	Fluocinolonacetonid, mikroni...	1408022-04	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	1408022-02	2
Fagro/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni...	15K06-B02-336730	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13E22-N10	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13L30B35295489	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	15K06-B02	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04	4
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-317248	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13L30-B35-295489	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	15K06-B02-336730	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-615699	1
Fargon/Kehr	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L-19-B04	1
Fargon/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13L13-B35	1
Ichthyol Gesellschaft /...	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-321003	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	12035003	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	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.

- 99 737 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 109 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 081
Typ B	0	217	1	112 296
Typ C	0	21	2	99 737

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 %)	99,5413 % (> 98,1651 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	91,3043 % (> 78,2609 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sildenafilcitrat	33,89	—
Triamcinolonacetonid	36,84	—
Dexamethasonacetat	40,61	—
Methylprednisolon	42,95	—
Prednisolon, mikronisiert	45,20	—
Betamethason, mikronisiert	47,05	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21077	21031	1,62	40,35
21031	21031	0,00	41,30
24700	21031	7,48	41,18
22637	22637	0,00	43,84
21822	21031	13,95	38,79
22267	21031	6,56	41,13
23080	21031	6,84	36,84
21756	21031	10,69	38,06

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Folsäure-Hydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20370-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Folsäure-Hydrat	6	2	10

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Folsäure-Hydrat	
Citronensäure-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	21288	40	20140131
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1508024	21891	60	20150902*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036	22554	40	20160429*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009	22868	40	20161201*
Fagron	Folsäure-Hydrat	12G17-N05	20767	40	20120727
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06-322513	23081	40	20160411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1608030	22818	40
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1903033	24608	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1608030-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-02	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1307041-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-01	4
Fagron	Folsäure-Hydrat	UT11110182	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	13A11-N01	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	13G16-N02	4
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06	1
Farmalabor	Folsäure-Hydrat	P1701610	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	1

- 99 743 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 409
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	16	1	99 743

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bismutgallat, basisches	37,15	–
Acetylcystein	51,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu 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	45,97
21891	21891	0,00	46,68
22868	22868	0,00	46,82
23081	22554	2,78	45,31
20767	22554	3,40	47,12
21288	22554	2,90	46,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fructose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20074-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fructose	7	11	184

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fructose	160667	22481	60	20160425*
Caelo	Fructose	15084311	22490	40	20150316
Euro OTC	Fructose	1212015-01	21281	40	20130111
Euro OTC	Fructose	1509037	21934	60	20151027*
Euro OTC	Fructose	1512009	22292	60	20160113*
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 320 943 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.
- 108 289 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Fructose	15271213	22583	40
Caelo	Fructose	171439	23422	40
Caelo	Fructose	182916	24364	40
Caelo	Fructose	191699	24739	40
Euro OTC	Fructose	1604024	22547	41
Euro OTC	Fructose	1607030	22693	40
Euro OTC	Fructose	1705002	23391	40
Euro OTC	Fructose	1710034	23901	40
Euro OTC	Fructose	1803040	24087	40
Euro OTC	Fructose	1811018	24486	40
Euro OTC	Fructose	1906017	24792	40
Caelo	Fructose	171439	23673	40

- 112033 Spektren aus insgesamt 2284 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 531 Spektren von 130 *Apo-Ident*-Kunden aus 188 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 183 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance health	Fructose	14E01-B04-293505	2
Alliance health	Fructose	14K17-B99-300913	3
Alliance Health 13.02.2...	Fructose	13C25-N03	1
apo-ident	Fructose	1607030-01	2
Beiersdorf	Fructose	14096208	1
Caelo	Fructose	13098915	1
Caelo	Fructose	14096203	1
Caelo	Fructose	130998922	1
Caelo	Fructose	7111401	1
Caelo	Fructose	1081501	1
Caelo	Fructose	1701034-01	1
Caelo	Fructose	10381011	1
Caelo	Fructose	10071201	1
Caelo	Fructose	11258627	3
Caelo	Fructose	11071201	1
Caelo	Fructose	11258628	2
Caelo	Fructose	1309213394	1
Caelo	Fructose	12132305	5
Caelo	Fructose	11258614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	12132309	2
Caelo	Fructose	121e29-n08	1
Caelo	Fructose	12132314	5
Caelo	Fructose	12132310	1
Caelo	Fructose	12H01-N03	1
Caelo	Fructose	7051304	1
Caelo	Fructose	21051303	1
Caelo	Fructose	12132301	2
Caelo	Fructose	12132313	5
Caelo	Fructose	12132322	2
Caelo	Fructose	13098906	4
Caelo	Fructose	13098909	1
Caelo	Fructose	13098914	2
Caelo	Fructose	31031401	1
Caelo	Fructose	13098917	3
Caelo	Fructose	13098918	1
Caelo	Fructose	10051401	1
Caelo	Fructose	13098913	4
Caelo	Fructose	14096201	2
Caelo	Fructose	20081402	1
Caelo	Fructose	14096205	3
Caelo	Fructose	13E27-N07	1
Caelo	Fructose	13098904	1
Caelo	Fructose	18021501	1
Caelo	Fructose	9031504	1
Caelo	Fructose	5061503	1
Caelo	Fructose	14305204	1
Caelo	Fructose	15A16-B07	1
Caelo	Fructose	15A16-B07-305241	1
Caelo	Fructose	1509037-01	2
Caelo	Fructose	152711201	1
Caelo	Fructose	15271201	1
Caelo	Fructose	16066103	3
Caelo	Fructose	16066106	9
Caelo	Fructose	23021708	1
Caelo	Fructose	170104901	1
Caelo	Fructose	17007708	1
Caelo	Fructose	5081701	1
Caelo	Fructose	16283910	3
Caelo	Fructose	13111705	1
Caelo	Fructose	1710034-01	2
Caelo	Fructose	13041802	1
Caelo	Fructose	17143903	1
Caelo	Fructose	9061804	1
Caelo	Fructose	18061801	1
Caelo	Fructose	31101810	1
Caelo	Fructose	18082005	15
Caelo	Fructose	18291605	2
Caelo	Fructose	17007701	5
Caelo	Fructose	17007707	2
Caelo	Fructose	14096208	2
Caelo	Fructose	18082002	4
Caelo	Fructose	1803040-01	3
Caelo	Fructose	13098911	1
Caelo	Fructose	18291602	5
Caelo	Fructose	11258611	1
Caelo	Fructose	13098902	3
Caelo	Fructose	14096223	5
Caelo	Fructose	15271214	2
Caelo	Fructose	17007702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	13098922	1
Caelo	Fructose	15271208	1
Caelo	Fructose	12132320	1
Caelo	Fructose	18082011	1
Caelo	Fructose	15084312	2
Caelo	Fructose	14096211	1
Caelo	Fructose	14096207	1
Caelo	Fructose	1503045-01	2
Caelo	Fructose	15084305	3
Caelo	Fructose	11I07-N06	1
Caelo	Fructose	16066107	7
Caelo	Fructose	12132325	3
Caelo	Fructose	14096219	4
Caelo	Fructose	15A16-B07-308950	2
Caelo	Fructose	18062005	1
Caelo	Fructose	1610033-01	2
Caelo	Fructose	17346404	17
Caelo	Fructose	13A28-N01	1
Caelo	Fructose	16066101	2
Caelo	Fructose	3313U-03394	1
Caelo	Fructose	15271209	3
Caelo	Fructose	17346411	2
Caelo	Fructose	1114A03394	1
Caelo	Fructose	14096210	1
Caelo	Fructose	14305201	1
Caelo	Fructose	15084301	3
Caelo	Fructose	15084308	2
Caelo	Fructose	14305206	1
Caelo	Fructose	2117E-03394	1
Caelo	Fructose	17346405	1
Caelo	Fructose	14305203	2
Caelo	Fructose	14096224	2
Caelo	Fructose	17143902	5
Caelo	Fructose	15271213	6
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	16283910	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18291602	1
Ebert & Jacobi 08.08.16	Fructose	1604024-01	1
EuRho	Fructose	1509037-01	4
EuRho	Fructose	1705002-01	1
EuRho	Fructose	171003401	2
EuRho/Noweda	Fructose	1604024-01	1
Euro OTC	Fructose	1205022-01	1
Euro OTC	Fructose	1307022-01	4
Euro OTC	Fructose	1401004-01	4
Euro OTC	Fructose	140100401	1
Euro OTC	Fructose	1503045-01	7
Euro OTC	Fructose	1607030-01	12
Euro OTC	Fructose	AD15190330	1
Euro OTC	Fructose	1701049-01	12
Euro OTC	Fructose	180304001	1
Euro OTC	Fructose	1710034-01	17
Euro OTC	Fructose	171003401	1
Euro OTC	Fructose	1604024-01	3
Euro OTC	Fructose	1803040-012	1
Euro OTC	Fructose	1201017-01	2
Euro OTC	Fructose	1811018-01	11
Euro OTC	Fructose	1509037-01	5
Euro OTC	Fructose	1906017-01	5
Euro OTC	Fructose	1512009-01	7
Euro OTC	Fructose	1610033-01	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Fructose	141000901	2
euro//Noweda	Fructose	1509037-01	1
euro//Noweda	Fructose	1710034-01	1
Euro/Gehe	Fructose	1604024-01	1
Euro/Gehe	Fructose	1607030-01	1
Euro/Noweda	Fructose	1610033-01	2
euroct/gehe	Fructose	1212015-01	1
Euro OTC	Fructose	1410009-01	4
Euro OTC	Fructose	1803040-02	1
Euro OTC	Fructose	1209010-01	1
Euro OTC	Fructose	121201-01pzn	1
Euro OTC	Fructose	AD16C91215	1
Fagron	Fructose	12A26-N04	1
Fagron	Fructose	508Q-03394	1
Fagron	Fructose	12H01-N03	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286899	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286894	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-29350	1
Fagron	Fructose	13E27-n07	1
Fagron	Fructose	14E01-B04	3
Fagron	Fructose	14E01-B04-297098	2
Fagron	Fructose	K43537721	1
Fagron	Fructose	14K17-B99	2
Fagron	Fructose	14E01B04293506	1
Fagron	Fructose	14E1-B04-293506	1
Fagron	Fructose	15A16-B07	1
Fagron	Fructose	15/21-B01	1
Fagron	Fructose	1521-B01-323021	1
Fagron	Fructose	15121-B01-323021	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323021	5
Fagron	Fructose	15/21-B01-323021	1
Fagron	Fructose	16H05-B01	2
Fagron	Fructose	17007701	1
Fagron	Fructose	18082005	1
Fagron	Fructose	13098906	1
Fagron	Fructose	12H01-N03	1
Fagron	Fructose	1107-N06	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-293505	6
Fagron	Fructose	3014Q-03394	1
Fagron	Fructose	516Q-03394	1
Fagron	Fructose	326259	1
Fagron	Fructose	15121-B01-312701	1
Fagron	Fructose	15I21-B01	1
Fagron	Fructose	15/21-B01-312700	1
Fagron	Fructose	FR1413072	1
Fagron	Fructose	FR1443072	8
Fagron	Fructose	13E27-N07	2
Fagron	Fructose	13C25-N03	3
Fagron	Fructose	1312A-03394	1
Fagron	Fructose	1170	1
Fagron	Fructose	1705002-01	1
Fagron	Fructose	12E29-N08	3
Fagron	Fructose	7K21-N12	1
Fagron	Fructose	14k17-B99	2
Fagron	Fructose	15A16-B07-308950	1
Fagron	Fructose	13A28-N01	10
Fagron	Fructose	12K28-N06	2
Fagron	Fructose	13J18-B06	2
Fagron	Fructose	15A16-B07-305241	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-303124	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Fructose	15I21-B01-323020	1
Fargon	Fructose	16H05-B01-330164	2
Fargon	Fructose	15I21-B01-312701	1
Finteler Apotheke	Fructose	16283910	1
fragon	Fructose	FR1413072	1
Gatt Koller	Fructose	1544/05141914	1
Gatt-Koller / Phoenix	Fructose	3156/0813	1
Gehe	Fructose	1607030-01	2
GEHE	Fructose	1803040-01	2
GEHE 17.06.2014	Fructose	13098913	1
Euro OTC	Fructose	1803040-1	1
Jenne	Fructose	15A16-B07	1
Jenne	Fructose	14A16-B07	1
JENNE	Fructose	17L22-B02	2
Euro OTC	Fructose	1803040-01	8
Lihn/Reformhaus	Fructose	713E-03394	2
Noweda	Fructose	1205022-01	1
Noweda	Fructose	16283910	1
Noweda	Fructose	1710034-01	1
Noweda	Fructose	17143902	1
Caelo	Fructose	15271205	5
Caelo	Fructose	1705002-01	1
Phoenix	Fructose	15I21-B01	1
Phoenix 05.08.2014	Fructose	FR1336122	3
Phoenix 22.12.14	Fructose	1307022-01	1
Phoenix 22.12.14	Fructose	1401004-01	1
Phönix	Fructose	12K28-N06	1
PHÖNIX	Fructose	1710034-01	1
PHÖNIX	Fructose	17L22-B02-346104	1
Euro OTC	Fructose	1705002-01	6
Caelo	Fructose	15271215	3
Sanacorp	Fructose	K43537721	1
SANACORP	Fructose	1811018-01	2
Caelo	Fructose	12132317	2
Synopharm	Fructose	202A052	1
Caelo	Fructose	15084311	1
Euro OTC	Fructose	1212015-01	2
Fargon	Fructose	16H05-B01-326259	1

- 99 229 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 939 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 289
Typ B	0	481	0	112 033
Typ C	0	531	0	99 229

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 98,8701 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	27,57	—
Natriumacetat-Trihydrat	44,21	—
Levothyroxin-Natrium	44,71	—
Isosorbiddinitrat 40%	47,64	—
Reisstärke	51,88	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	22292	6,20	27,58
21934	21934	0,00	26,98
22292	22292	0,00	29,31
22481	22481	0,00	28,59
22490	22292	1,71	28,68
22986	22986	0,00	26,92
23018	22292	2,01	28,32
23082	22292	2,61	28,18

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Furosemid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20944-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Furosemid	3	1	16

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23083	40
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23084	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare/Hed...	Furosemid	12/13-N06	1
Caelo	Furosemid	16B15-B06	1
Fagron	Furosemid	12A18-N03	1
Fagron	Furosemid	11K21-N26	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40	2
Fagron	Furosemid	13E28-B40-295538	1
Fagron	Furosemid	16/26-B04-329253	1
Fagron	Furosemid	17D06-B01-335672	2
Fagron	Furosemid	18C27-B02	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40-289433	1
Fagron	Furosemid	12I13-No6	1
Fagron	Furosemid	AM20216066	1
Fagron	Furosemid	17d06-b01-335672	1
Fagron	Furosemid	18C27-B02-348148	2
Fagron	Furosemid	15L10-B02-316506	2
IPCA/Noweda	Furosemid	11D29-N08	1
Fagron	Furosemid	1095H2RI	1
Phoenix	Furosemid	17D06-B01-338982	1
Fagron	Furosemid	13A22-N08	4
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	1

- 99733 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30107 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	27	0	99 733

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	100,0000 % (> 77,7778 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	53,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	56,91
21819	20944	6,51	56,45
23940	20944	6,45	55,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fusidinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20780-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fusidinsäure	3	2	20

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Fusidinsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-322112	23069	40
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-343675	23943	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ebert 24.08.16	Fusidinsäure	1510-B02_319452	1
Fagron	Fusidinsäure	13A07-N10	2
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289514	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01	1
Fagron	Fusidinsäure	15/10-B02-314192	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02	1
Fagron	Fusidinsäure	1510-B02_319231	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10B02-319231	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-326182	1
Fagron	Fusidinsäure	15/10-b02	2
Fagron	Fusidinsäure	116E-03682	1
Fagron	Fusidinsäure	17G06-B99-337953	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-355108	1
Fagron	Fusidinsäure	FS655	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-343677	1
Fagron	Fusidinsäure	12B23-N03	1
Fagron	Fusidinsäure	13H19-N05	1
Fagron	Fusidinsäure	4113U-07034	1
Fagron	Fusidinsäure	12G04-No1	1
Phoenix/Cealo	Fusidinsäure	701714-0003/0918A-07	1
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	3
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	3

- 99 732 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fusidinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 509
Typ B	0	79	1	112 434
Typ C	0	27	1	99 732

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 % (> 99,9893 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	96,4286 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Norethisteronacetat	21,35	—
Budesonid, mikronisiert	25,28	—
Povidon-Iod	28,97	—
Estradiolvalerat	29,65	—
Cannabidiol	48,18	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21897	20780	8,29	21,35
21733	20780	2,81	23,57
20780	20780	0,00	22,88

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gelatine, weiß
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20206-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gelatine, weiß	2	2	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 544 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	172772	23792	40
Caelo	Gelatine, weiß	154419	23793	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	12354401	1
Caelo	Gelatine, weiß	4110I-01578	1
Caelo	Gelatine, weiß	14130901	2
Caelo	Gelatine, weiß	15320502	2
Caelo	Gelatine, weiß	8031701	1
Caelo	Gelatine, weiß	8051811	1
Caelo	Gelatine, weiß	1544191916	1
Caelo	Gelatine, weiß	15441922	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084806	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084801	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019308	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334020	1
Caelo	Gelatine, weiß	12354507	3
Caelo	Gelatine, weiß	14130912	1
EuRho / 20	Gelatine, weiß	1106021-01	1
Euro OTC	Gelatine, weiß	1106021-01	2
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	4

- 99 735 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 111 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 544
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	24	1	99 735

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	11,06	—
Minoxidil	33,86	—
Cyanocobalamin	36,97	—
Heparin-Natrium	41,89	—
Bacitracin	42,43	—
Levothyroxin-Natrium	45,99	—
Polymyxin-B-sulfat	47,84	—
Methylcobalamin	63,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,61	16,98
22582	22582	0,00	12,06
22499	22499	0,00	12,02

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gentamicinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20640-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gentamicinsulfat	12	5	218

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580	60	20130723
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	22604	40	20150119
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	21081	30	20130919
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582	60	1411076
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21697	45	AR-15-FG-012403-01
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837	60	0000010321
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036	22857	40	20161124*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	23782	40	1804343
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882	40	20171206*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036	24866	40	20190823*
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	20661	40	1411075
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684	60	20140616
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	23210	40	20160411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 074 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	170996	23335	40
Caelo	Gentamicinsulfat	183001	24357	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054	22568	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013	24300	40
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578	60
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580SI [†]	60
Caelo	Gentamicinsulfat	183001	24357SI	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837SI [†]	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882SI [†]	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013	24300SI	40
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578SI	60
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684SI [†]	60

- 111934 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 955 Spektren von 412 *Apo-Ident*-Kunden aus 236 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 217 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	15258818	23
AHD	Gentamicinsulfat	13205005	2
AHD /Pharmachem Pößneck	Gentamicinsulfat	1506016-02	1
AHD 29.10.14 EK6,12	Gentamicinsulfat	13205004	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14081307	2
AHD Lamotte GmbH	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
ALH	Gentamicinsulfat	15258813	1
ALH	Gentamicinsulfat	15258816	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
Alliance Healthcare	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13189607	1
Anzag	Gentamicinsulfat	12146602	1
Anzag	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Anzag	Gentamicinsulfat	1407024-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG11112482	1
Apo Ident/ Noweda	Gentamicinsulfat	1711025	1
Audor Pharma	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	700175	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	17358616	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	13024-N05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20161102-4	1
Caelo	Gentamicinsulfat	11113303	2
Caelo	Gentamicinsulfat	11113304	1
Caelo	Gentamicinsulfat	11113308	4
Caelo	Gentamicinsulfat	13091207	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163204	4
Caelo	Gentamicinsulfat	3110806	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163206	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1710I-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163207	3
Caelo	Gentamicinsulfat	12146602	8
Caelo	Gentamicinsulfat	12163209	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146604	6
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	12146611	11
Caelo	Gentamicinsulfat	12146612	2
Caelo	Gentamicinsulfat	6082013C	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189602	5
Caelo	Gentamicinsulfat	13189606	6
Caelo	Gentamicinsulfat	100017814	1
Caelo	Gentamicinsulfat	312012	1
Caelo	Gentamicinsulfat	31032014E	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189612	13
Caelo	Gentamicinsulfat	13189613	1
Caelo	Gentamicinsulfat	7011505	1
Caelo	Gentamicinsulfat	23012015E	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353503	13
Caelo	Gentamicinsulfat	130205005	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205007	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1435303	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17081502	1
Caelo	Gentamicinsulfat	143533504	1
Caelo	Gentamicinsulfat	143535	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353505	3
Caelo	Gentamicinsulfat	4563125	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3714I-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1503073	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258810	12
Caelo	Gentamicinsulfat	150320G	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16119302	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226517	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258819	5
Caelo	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328731	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099601	2
Caelo	Gentamicinsulfat	17099606	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	18041804	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12011801	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358603	17
Caelo	Gentamicinsulfat	17358604	3
Caelo	Gentamicinsulfat	17358609	17
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025-02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	17358616	10
Caelo	Gentamicinsulfat	17358618	2
Caelo	Gentamicinsulfat	17332419	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358619	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18300108	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18300104	6
Caelo	Gentamicinsulfat	15258816	13
Caelo	Gentamicinsulfat	15128818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14081307	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099606-20180404Ma1	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226513	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258805	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14353502	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1808013-01	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13189607	11
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03(2ma1)	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358607	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-01	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1528818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18Go6-351916	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226508	2
Caelo	Gentamicinsulfat	161003602	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205004	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303636	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258802	14
Caelo	Gentamicinsulfat	15258808	6
Caelo	Gentamicinsulfat	20170829/1	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189608	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	3
Caelo	Gentamicinsulfat	1528802	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226514	4
Caelo	Gentamicinsulfat	15226518	7
Caelo	Gentamicinsulfat	115258818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1709601	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099608	14
Fagron	Gentamicinsulfat	17099606	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189611	9
Caelo	Gentamicinsulfat	13205005	14
Caelo	Gentamicinsulfat	15258803	13
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-01	3
Caelo	Gentamicinsulfat	15258813	12
Caelo	Gentamicinsulfat	17099603	17
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358610	4
Caelo	Gentamicinsulfat	73402189	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205006	6
Caelo	Gentamicinsulfat	1610036-01	6
Caelo	Gentamicinsulfat	15258815	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15258825	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	18G06-B09-354797	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146605	4
Caelo	Gentamicinsulfat	15226501	16
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1603072	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099604	13
Caelo	Gentamicinsulfat	13189603	3
Caelo	Gentamicinsulfat	15226502	14
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	14353503	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358607	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300104	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17099604	1
Caesar&Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	15226501	1
Caesar&Loretz GmbH,25.0...	Gentamicinsulfat	15258802	1
Celo/Jenne	Gentamicinsulfat	17099603	1
Delta Apotheke	Gentamicinsulfat	17358604	2
eurho	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
EuRho	Gentamicinsulfat	FG1112482	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1808013-01	2
EuRho / Phönix	Gentamicinsulfat	1610036-02	1
Eurho/Noweda	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Eurimpharm1	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
euro AHD	Gentamicinsulfat	1711025-015586	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	160405401	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-04	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-03	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504701	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504703	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-01	4
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG1501009	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	161003601	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-015339	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-03	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-01	11
Euro OTC	Gentamicinsulfat	17358609	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-02	4
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601602	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-03	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-02	11
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-02	17
Euro OTC	Gentamicinsulfat	80616-2	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-01	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601601	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013-01	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	180208G/1711025-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4988304	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013-02	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-01	12
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702403	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	15258816	1
Euroo/Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702404	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-02	7
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-01	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-02	24

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	10A29-N06	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09-N10	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fagron	Gentamicinsulfat	12D6-N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13D24-N05	8
Fagron	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1205021-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04	3
Fagron	Gentamicinsulfat	19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13F13-N01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14a30-b04-290858	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-301951	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-b06-303640	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15b03-b07-309482	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-320305	3
Fagron	Gentamicinsulfat	15803-B07-309482	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-319740	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326632	4
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322936	2
Fagron	Gentamicinsulfat	10C22N02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29B09322936	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326635	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322928	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16829-B01-328731	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17G27-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17G27-B05-340121	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	5
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-B06-303640	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14e08b03300619	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-350204	2
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1305122	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294835	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15258802	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328915	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17099608	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	5214A-01582	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1221-n02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09-351916	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11604054-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11K21-N17	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303640	3
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349025	5
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290858	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322945	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15121722	2
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-350	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12B02350204	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26-N05	9
Fagron	Gentamicinsulfat	1319-B05-286565	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1212646	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-316255	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29B0932632	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09-354797	1
Fagron	Gentamicinsulfat	19A22-B05-191434	1
Fagron	Gentamicinsulfat	180810051	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11k21-n17	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12117-no2	1
Fargon	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Fargron/AHD	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fujian	Gentamicinsulfat	FG1706157	1
Fujian Fukang Pharmacea...	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	1
Fujian Fukang Pharmacea...	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Fujian Fukang Pharmaceu...	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fujian Fukang Pharmaceu...	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	1
Gehe	Gentamicinsulfat	12146604	1
Gehe	Gentamicinsulfat	FG1307194	1
Gehe	Gentamicinsulfat	15226517	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
GEHE	Gentamicinsulfat	15258815	1
GEHE	Gentamicinsulfat	15258808	1
GEHE	Gentamicinsulfat	17358603	2
GEHE	Gentamicinsulfat	17358609	1
GEHE	Gentamicinsulfat	18300109	1
Gehe am 24.2.14	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1260417	1
Gehe/Euro	Gentamicinsulfat	1610036-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15258816	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-02	3
Ichthyol/ALH	Gentamicinsulfat	15258810	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-01	17
Kehr	Gentamicinsulfat	110036-02	1
Klosterring	Gentamicinsulfat	15G29-B09	1
Nachprüfung	Gentamicinsulfat	123456	1
Noweda	Gentamicinsulfat	12146602	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189607	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189611	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189612	1
Noweda	Gentamicinsulfat	1305005	1
Noweda	Gentamicinsulfat	140702404	1
Noweda	Gentamicinsulfat	14353504	1
Noweda	Gentamicinsulfat	15258818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258809	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28B06303646	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	12D26-N05	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226502	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226501	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15258816	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328731	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	17099603	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1711025-02	1
PHOENIX 10.03.2014	Gentamicinsulfat	1305047	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	1
phönix	Gentamicinsulfat	1214605	1
Phönix	Gentamicinsulfat	11113309	1
Phönix	Gentamicinsulfat	12146602	1
Phönix	Gentamicinsulfat	13189611	1
Phönix	Gentamicinsulfat	14353502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Gentamicinsulfat	17099603	1
PHÖNIX	Gentamicinsulfat	15226514	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	13189611	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189607	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189608	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	161003601	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1610036-01	2
Sanacorp	Gentamicinsulfat	FG1711309	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358604	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349026	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358618	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189614	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03	3
Sanacorp 06.01.15 EK 6,20	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Sanacorp WE: 28.09.17 ...	Gentamicinsulfat	15258825	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4318A-01582	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05	1
vdI	Gentamicinsulfat	12146602	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Yantai Justaware Pharma. ...	Gentamicinsulfat	14K28-B06	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	16
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	9
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	11
Caelo	Gentamicinsulfat		3
	Gentamicinsulfat	1610038-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	11
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	9
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	3
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	4
Euro OTC	Gentamicinsulfat		1

- 98 805 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 896 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 074
Typ B	0	515	65	111 934
Typ C	0	892	63	98 805

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 %)	88,7931 % (> 88,2759 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	93,4031 % (> 93,0890 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Argininhydrochlorid	25,01	—
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	27,98	—
Levothyroxin-Natrium	37,60	—
Natriumcitrat	37,84	124,55
Magnesiumcitrat	39,99	—
Calciumcolaminphosphat	48,14	—
⋮	⋮	⋮
Clobetasolpropionat	>50	241,48
Beclometasondipropionat	>50	264,42
Betamethasondipropionat, mikronisiert	>50	279,83
Oxybutyninhydrochlorid	>50	489,51
Natriumbenzoat	>50	948,34
Diphenylcyclopropenon	>50	992,34

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23782	23782	0,00	38,01
21684	21582	3,07	36,89
22857	22857	0,00	36,93
21582	21582	0,00	37,84

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22604	21837	1,95	38,17
23210	24866	2,37	38,44
21081	21837	3,03	37,90
23882	23882	0,00	38,13
21837	21837	0,00	37,55
21697	21697	0,00	38,02
21580	21837	3,95	37,77
24866	24866	0,00	40,15
20661	20661	0,00	36,17

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20982-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glucose	5	2	165

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Glucose	
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 464 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose	16157401	23583	40
Caelo	Glucose	180129	23820	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 556 Spektren von 112 *Apo-Ident*-Kunden aus 170 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 164 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
21.03.2017	Glucose	6910499	1
Caelo	Glucose	16328801	12
AHD	Glucose	14033908	1
Caelo	Glucose	15148802	6
Caelo	Glucose	15095001	8
Caelo	Glucose	15329001	6
Caelo	Glucose	16157403	24
Allianc. Healthc. /c	Glucose	16050510	1
Caelo	Glucose	13329501	3
Caelo	Glucose	14142303	3
Caelo	Glucose	14142308	1
Caelo	Glucose	14142314	3
Fagron	Glucose	13178716	1
Fagron	Glucose	14142303	1
Anzag	Glucose	13329505	1
Caelo	Glucose	16050507	2
Euro OTC	Glucose	18012905	3
Apotheke-SiO ₂ -Mischung	Glucose	18/15	1
Audor Pharma	Glucose	16157402	3
Bombastus	Glucose	160505202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	16328803	8
Caelo	Glucose	106213393	1
Caelo	Glucose	25061204	1
Caelo	Glucose	208223393	1
Caelo	Glucose	16101204	1
Caelo	Glucose	16101205	1
Caelo	Glucose	712213393	1
Caelo	Glucose	1001313393	1
Caelo	Glucose	402313393	2
Caelo	Glucose	2102201301	1
Caelo	Glucose	12294509	2
Caelo	Glucose	12294505	3
Caelo	Glucose	26041303	1
Caelo	Glucose	2013Q-03393	1
Caelo	Glucose	15051301	1
Caelo	Glucose	12294515	2
Caelo	Glucose	2513M03393	1
Caelo	Glucose	13178707	2
Caelo	Glucose	13178711	2
Caelo	Glucose	13178715	4
Caelo	Glucose	1317815	1
Caelo	Glucose	13178718	1
Caelo	Glucose	13329504	2
Caelo	Glucose	13329507	1
Caelo	Glucose	14051401	1
Caelo	Glucose	5081401	1
Caelo	Glucose	13178701	2
Caelo	Glucose	14142301	1
Caelo	Glucose	23091401	1
Caelo	Glucose	14142304	1
Caelo	Glucose	3121402	1
Caelo	Glucose	14142313	2
Caelo	Glucose	13178712	1
Caelo	Glucose	14319302	1
Caelo	Glucose	14319304	6
Caelo	Glucose	6031505	1
Caelo	Glucose	13041501	1
Caelo	Glucose	14319309	3
Caelo	Glucose	1439304	1
Caelo	Glucose	4071505	1
Caelo	Glucose	15095005	2
Caelo	Glucose	15148809	1
Caelo	Glucose	10091503	1
Caelo	Glucose	15095003	2
Caelo	Glucose	1509500	3
Caelo	Glucose	15329005	4
Caelo	Glucose	15329008	1
Caelo	Glucose	16050504	1
Caelo	Glucose	15329002	2
Caelo	Glucose	16050503	15
Caelo	Glucose	16050502	9
Caelo	Glucose	15329010	2
Caelo	Glucose	16050510	2
Caelo	Glucose	160308G	1
Caelo	Glucose	16157406	17
Caelo	Glucose	8031703	1
Caelo	Glucose	17041701	1
Caelo	Glucose	16157411	7
Caelo	Glucose	2051701	1
Caelo	Glucose	1061703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	6071717	1
Caelo	Glucose	7091705	1
Caelo	Glucose	18111702	1
Caelo	Glucose	28111714	1
Caelo	Glucose	16328812	11
Caelo	Glucose	15021801	1
Caelo	Glucose	16328811	1
Caelo	Glucose	12041801	1
Caelo	Glucose	14051802	1
Caelo	Glucose	18012907	17
Caelo	Glucose	120718A	1
Caelo	Glucose	15081831	1
Caelo	Glucose	8091810	1
Caelo	Glucose	17111803	1
Caelo	Glucose	2021902	1
Caelo	Glucose	18012922	1
Caelo	Glucose	13329503	3
Caelo	Glucose	15148803	1
Caelo	Glucose	15148807	3
Caelo	Glucose	15095004	3
Caelo	Glucose	11358823	1
Caelo	Glucose	3214M-03393	1
Caelo	Glucose	12141718	3
Caelo	Glucose	12141717	1
Caelo	Glucose	12294519	1
Caelo	Glucose	14033908	2
Caelo	Glucose	14319308	1
Caelo	Glucose	1650502	1
Caelo	Glucose	14033902	4
Caelo	Glucose	12294510	3
Caelo	Glucose	13178702	1
Caelo	Glucose	18012921	11
Caelo	Glucose	18012905	3
Caelo	Glucose	18012913	2
Caelo	Glucose	1614U3393	1
Caelo	Glucose	18012912	10
Caelo	Glucose	18012914	7
Caelo	Glucose	19038002	15
Caelo	Glucose	12141705	1
Caelo	Glucose	13329512	7
Caelo	Glucose	14033907	5
Caelo	Glucose	15148810	4
Caelo	Glucose	18012902	14
Caelo	Glucose	1415U-03393	1
Caelo	Glucose	18012911	2
Caelo	Glucose	1812913	1
Caelo	Glucose	12141714	2
Caelo	Glucose	12141715	1
Caelo	Glucose	13178716	1
Caelo	Glucose	1114A03393	1
Caelo	Glucose	1914I03393	1
Caelo	Glucose	15329004	4
Caelo	Glucose	12294517	1
Caelo	Glucose	15148813	1
Caelo	Glucose	551616157406	1
Caelo	Glucose	16328805	14
Caelo	Glucose	18012915	10
Caelo	Glucose	19038006	1
Caelo	Glucose	3513I-03393	1
Caelo	Glucose	4313Q3393	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	5013I3393	1
Caelo	Glucose	15148808	3
Caelo	Glucose	16328807	3
Caelo	Glucose	18012917	1
Caelo	Glucose	47131-03393	1
Caelo	Glucose	214U-03393	1
Caelo	Glucose	14319310	2
Caelo	Glucose	15148801	4
Caelo	Glucose	15329006	7
Caelo	Glucose	16050508	1
Caelo	Glucose	16157402	3
Caelo	Glucose	12294509-3425311150	1
Caelo	Glucose	16328813	1
Caelo	Glucose	18012910	1
Caelo	Glucose	18012916	1
Caelo	Glucose	19038003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	16157403	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012912	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012915	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012921	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012926	1
Caesar&Loretz	Glucose	15148808	1
Caesar&lorenz,Anzag	Glucose	12294509	1
Euro OTC	Glucose	15148808	1
Euro OTC	Glucose	16050502	2
Euro OTC	Glucose	18012922	1
Fagron	Glucose	15329005	2
Gehe	Glucose	16157403	2
GEHE	Glucose	13178715	1
GEHE	Glucose	16157406	1
GEHE	Glucose	16328801	1
GEHE	Glucose	16328805	1
GEHE	Glucose	18012902	2
GEHE	Glucose	18012907	3
GEHE	Glucose	18012912	1
GEHE	Glucose	18012915	4
GEHE	Glucose	19038002	2
GEHE 17.07.2014	Glucose	14033907	1
Gehe 27.11.14	Glucose	14142309	1
Gehe Kassel	Glucose	14142313	1
Caelo	Glucose	13178704	3
Caelo	Glucose	14033906	5
Ichtyol-Ges HH/Sanacorp	Glucose	18012909	1
Jenne	Glucose	12141705	1
Klenk	Glucose	16050502	1
Phoenix	Glucose	14142310	1
Phoenix	Glucose	15329010	2
Phoenix	Glucose	15148801	1
Phoenix	Glucose	16050503	4
Phoenix	Glucose	16050501	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose	14033902	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose	13329514	1
Phönix	Glucose	13178701	1
PHÖNIX	Glucose	16328805	2
PHÖNIX	Glucose	16328812	3
PHÖNIX	Glucose	18012902	1
Caelo	Glucose	18012909	4
Phönix/Fagon	Glucose	16328807	1
Rondell Apotheke	Glucose	15329003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Glucose	12294509	1
Caelo	Glucose	18012903	1
Caelo	Glucose	AKD14	1
Caelo	Glucose	18012920	1
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose	17/16	1
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose	34/16	1
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose	21/17Glucose-SiO2-M	1
Caelo	Glucose	12141706	3
Apotheke/Defektur Misch...	Glucose		1
Caelo	Glucose	12294514	2
Caelo	Glucose	14142310	4
Caelo	Glucose	16050501	12
Caelo	Glucose	14033901	2
Nachprüfung	Glucose		1

- 99 204 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 958 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 464
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	540	16	99 204

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,1223 % (> 96,5827 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Aciclovir	43,02	—
Neomycinsulfat	56,47	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22586	20982	3,13	44,58
20982	20982	0,00	42,84
21363	24511	9,45	45,73
21703	20982	4,45	44,77
24511	24511	0,00	47,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20031-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Glucosum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glucose-Monohydrat	9	10	309

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Glucose-Monohydrat	
Betain-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Folsäure-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lithiumorotat-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose-Monohydrat	171368	23304	40	20170601*
Caelo	Glucose-Monohydrat	173050	23802	40	20171110*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905	60	20150914*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308	60	20160129*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006	22538	40	20160511*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002	23006	40	20170213*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005	24162	40	20180718*
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	20799	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	21274	40	20140304

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glucose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	23025	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	190733	24506	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	182174	24906	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	21285	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	22692	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	23545	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009	23897	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020	24418	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029	24640	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1908012	24860	40

- 112114 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1479 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 314 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 309 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1282J14	1
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1164J15	1
AHD	Glucose-Monohydrat	14102407	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	14334802	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413303	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184816	2
Alliance	Glucose-Monohydrat	16049101	1
allianz	Glucose-Monohydrat	1543409	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	14334810	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	16184808	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	17005804	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	17136805	1
apo-ident	Glucose-Monohydrat	1604006-02	1
Apo-Ident/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1701002-01	1
Apo-Ident/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1707004-01	3
Apotheke im Forum	Glucose-Monohydrat	17010002-01	1
Beiersdorf/Phönix	Glucose-Monohydrat	L6209	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	1807005-01	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	15413410	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Caello/Phönix	Glucose-Monohydrat	15095601	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082020	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157022	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180002	15
Caelo	Glucose-Monohydrat	2316E-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005811	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082014	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1134506	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-N001	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284202	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284204	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314519	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157002	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157008	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157019	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284231	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5051401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18071402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102407	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	2101402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102416	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102420	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102427	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102415	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11021509	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	200415PJK01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334811	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095601	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	28051507	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095611	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180001	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180005	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180003	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180015	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	2315Q-02209NP	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180016	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413410	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	613011-3p	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413409	23
Caelo	Glucose-Monohydrat	160101	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413413	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049103	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604104	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	150302G	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049107	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184810	21
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005803	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	1607024-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025312	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	219317005803	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1701002-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136801	14
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025458	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025517	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17305004	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	23051801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	26061802	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101901	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	181401903	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	24081801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	27081801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101907	14
Caelo	Glucose-Monohydrat	1810901	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214703	15
Caelo	Glucose-Monohydrat	181197	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073303	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334807	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095605	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005812	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180013	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184802	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102401	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102430	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	4616M-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136805	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005801	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314516	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304/20160309/6	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334806	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095606	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2017Q-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180012	16
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413302	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	1518002	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101902	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005804	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030004	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025621	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101909	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049105	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049102	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157026	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102411	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314528	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284206	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284219	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284229	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157005	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157011	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157012	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102424	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334808	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334809	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413412	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	1803006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005802	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214708	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214710	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	170100401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1707004-01	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284222	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095603	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413401	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413402	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413405	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	123456	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049108	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	1618401	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005813	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	170323183	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136804	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	17305003	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	1801009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030003	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030005	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101903	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214704	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	UIUJHJH	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102412	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095612	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334810	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102418	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334802	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049104	17
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184801	16
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184808	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136802	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214701	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	1810907	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1707004-001	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049101	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284230	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157007	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102421	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	1410019-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180010	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304	25
Caeo	Glucose-Monohydrat	1049103	1
Caecolo/Noweda	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caecolo/Phönix	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Caesa/Phoenix	Glucose-Monohydrat	15413304	1
Caesar & Lorenz	Glucose-Monohydrat	13157007	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15180013	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15413402	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	17005802	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214708	2
Caesar & Loretz/ Caesar...	Glucose-Monohydrat	18030004	1
Caesar & Loretz/Noweda	Glucose-Monohydrat	16049102	1
Calo	Glucose-Monohydrat	15180010	2
Cealo	Glucose-Monohydrat	13157017	1
Cealo	Glucose-Monohydrat	14102430	1
Cealo/ Noweda	Glucose-Monohydrat	15413412	1
Dermapharm	Glucose-Monohydrat	1601016-02	1
dextro energy	Glucose-Monohydrat	19050634	1
dextro energy	Glucose-Monohydrat	19016127	1
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	13171	1
dextro energy / Noweda	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4163	2
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4164	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4274	1
Dextro Energy GmbH/Sana...	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Dextro EnergyGmbH	Glucose-Monohydrat	L4036	1
Dextro EnergyGmbH	Glucose-Monohydrat	L4273	1
Dextro GmbH/Noweda	Glucose-Monohydrat	L5301	1
Dextro/Krieger/15.05.13	Glucose-Monohydrat	13092	1
dextroenergy	Glucose-Monohydrat	190161027	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	30912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	120912HML02	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	180213HJK01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110913HJK02	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	40615HJK01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	160915HML01	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-02	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	2710Q-02209	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	151780	1
EuRho/GEHE	Glucose-Monohydrat	1410019-01	1
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	140500401	1
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Eurho/Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	20160405-04	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160400602	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070501	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1406212209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2023012-1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-01	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2313E-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-01	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1103027-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-01	18
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-01	21
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-01	50
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-02	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170700401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	23051802	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E255L	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180700501	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100941	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070521	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18101901	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-02	30
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16040060-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150402801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	31102013B	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500402	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-01	22
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009_01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E267X	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	130503001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15040281	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E617K	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005-01	23
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1908012-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	151780	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	96-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1114U2209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15095601	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	190801241	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-02	27
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-01	16
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140004-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	14005004-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-01	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150900601	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020-01	14
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	190402901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170704401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160101601	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-01	16
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-02	4
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1701002-01	1
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Euro/ Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1504028-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Euro/Noweda	Glucose-Monohydrat	1604006-02	2
Euroo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2013U-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-01	19
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-03	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005-02	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15180010	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	141001901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-01	14
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-02	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	17136801	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	8G31-N09	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E524W	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	11
Fagron	Glucose-Monohydrat	151780-0004	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	270313PML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	6
Fagron	Glucose-Monohydrat	12B09-N05	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A_N01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E571X	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	8
Fagron	Glucose-Monohydrat	4213Q-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	7
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291143	2
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
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04B8298602	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1521-B06-309508	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	15A21-B06-309508	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	1404-B08-298601	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-808	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14104-B08-302707	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1404-B08-298604	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4562135	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14102420	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14D30-B06-294678	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08-298601	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	17136805	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	5
Fagron	Glucose-Monohydrat	E0AJ5	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1509006-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25N09	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291353	10
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H14-B06-289483	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	17
Fagron	Glucose-Monohydrat	3413E-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	1407-808-307707	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02	2
Fargon	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	1
Fargon	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	1
Fiebig/ Dextropur	Glucose-Monohydrat	L7045	1
Fragon	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	1
Frey+Lau GmbH	Glucose-Monohydrat	1601016-01	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02142614	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02141714	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	13157026	2
Gehe	Glucose-Monohydrat	18101907	1
GEHE	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Glucose-Monohydrat	17005803	1
GEHE	Glucose-Monohydrat	18030003	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Gutenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314526	1
Klosterring	Glucose-Monohydrat	17136802	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Noweda	Glucose-Monohydrat	1210034	1
Noweda 10.02.2015	Glucose-Monohydrat	14334802	3
Noweda 10.03.2016	Glucose-Monohydrat	15413304	2
Noweda 30.07.2015	Glucose-Monohydrat	15095612	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095602	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100901	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100-01	1
Ph.Eur.8.0	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
pharma gmbh	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Phoenix/Cealo	Glucose-Monohydrat	17305004	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101902	2
phönix	Glucose-Monohydrat	16049101	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16049104	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16184816	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1210334-02	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160704-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009-01	44
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	187005-001	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1405004-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029-01	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16184807	1
Roquette Freres/AHD	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Roquette Lestrem FR/ No...	Glucose-Monohydrat	1210034-02	1
sana	Glucose-Monohydrat	15095601	2
sanacorp	Glucose-Monohydrat	13157026	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	12284230	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	14102430	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	3/AKD100	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1607024-01	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	18101903	2
Sanacorp,30.03.17, 7,12EUR	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-02	4
Sonnenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-01	15
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-No1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-n01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat		2
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	3
Fagron	Glucose-Monohydrat		1

- 98 281 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 816 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 269
Typ B	0	400	0	112 114
Typ C	0	1474	5	98 281

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 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,6619 % (> 99,4591 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kaliumtartrat-Hemihydrat	17,45	–
Lactose-Monohydrat	50,72	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu 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	2,34	38,00
21274	23802	1,90	26,61
21905	21905	0,00	32,34
22308	22308	0,00	29,20
22538	22538	0,00	37,00
23006	23006	0,00	27,70
23304	23304	0,00	33,09
23802	23802	0,00	23,55
24162	24162	0,00	17,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glutamin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	23150-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glutamin	3	3	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glutamin	1702007	23150	40	20170322*
Euro OTC	Glutamin	1706010	23543	40	20170802*
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23415	40	20170601
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23416	40	AR-17-FG-016178-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1802010	23950	40
Euro OTC	Glutamin	1806001	24121	40
Euro OTC	Glutamin	1901009	24483	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1706010-01	1

- 99 759 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 509
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	1	0	99 759

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 % (> 99,8894 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	22,25	—
Minoxidil	31,25	—
Levothyroxin-Natrium	42,43	—
Heparin-Natrium	45,26	—
Magnesiumcitrat	50,53	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	24,27
23415	23416	0,61	24,26
23416	23416	0,00	24,15
23543	23543	0,00	23,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glutaminsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20436-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glutaminsäure	4	2	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Glutaminsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	21720	60	20140627
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	22562	40	20160523*
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	24124	40	20180613*
Fagron	Glutaminsäure	11I30-N02	20840	40	AR-15-FG-010446-02
Fagron	Glutaminsäure	15G31-B08-311884	23599	40	20150817

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutaminsäure	L1211001-01	21282	40
Euro OTC	Glutaminsäure	1907031	24788	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutaminsäure	28071505	1
Fagron	Glutaminsäure	3031502	1

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	2	0	99 758

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	22,26	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22562	22562	0,00	51,71
20840	20840	0,00	49,85
21720	22562	7,67	51,94
23599	22562	4,44	53,04
24124	24124	0,00	50,64

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glycin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20823-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glycin	9	4	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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	1402022-01	21284	40	20140328
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534	60	AR-15-FG-005430-01
Euro OTC	Glycin	1801005	23912	40	20180125*
Fagron	Glycin	12G13-N04	20823	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	21276	40	20120711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 209 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glycin	191009	24507	40
Euro OTC	Glycin	1605035	22683	40
Euro OTC	Glycin	1704015	23387	40
Euro OTC	Glycin	1906006	24793	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycin	15262503	1
Caelo	Glycin	17026502	1
Caelo	Glycin	15262502	2
Caelo	Glycin	14147005	1
Caelo	Glycin	15262504	1
Euro OTC	Glycin	1801005-01	1
Caelo	Glycin	15262518	1

- 99752 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30119 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 209
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	7	1	99 752

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levocarnitin	49,77	–
Miconazolnitrat	72,33	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20823	20823	0,00	119,10
21276	20823	8,73	118,70
21818	21818	0,00	102,38
23124	20823	20,14	114,82
23295	23295	0,00	129,34
21284	21534	8,01	90,66
21534	21534	0,00	85,43

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21687	21534	10,32	93,26
23834	23834	0,00	95,66
23912	23912	0,00	87,47

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glycopyrroniumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	23076-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glycopyrroniumbromid	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Glycopyrroniumbromid	17D28-B04-341606	23939	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glycopyrroniumbromid	18C30-B07-350744	2

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108509
Typ B	0	40	0	112474
Typ C	0	1	1	99758

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Atropinsulfat	40,76	—
Sildenafilcitrat	45,33	—
Betamethasondipropionat, mikronisiert	46,51	—
Clobetasolpropionat	55,26	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	44,03
23077	23076	1,05	44,39
24183	23076	2,22	44,99
24575	23076	2,74	45,14

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gramicidin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20203-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gramicidin	4	2	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 322 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gramicidin	B3200266	1
Fagron	Gramicidin	11F-24-N03	1
Fagron	Gramicidin	12K22-N12	1
Fagron	Gramicidin	14H06-B03-297614	2
Fagron	Gramicidin	15C11-B04-306766	1
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	1

- 99 753 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 120 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 509
Typ B	0	113	79	112 322
Typ C	0	6	1	99 753

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	58,8542 % (> 57,2917 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednison	17,33	—
Prednisolonacetat	34,60	—
Polymyxin-B-sulfat	40,63	—
Magnesiumcitrat	45,04	—
Triamcinolon, mikronisiert	45,63	—
Cyanocobalamin	45,65	—
Bacitracin	46,79	—
Tyrothricin	47,47	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	19,83
23744	23744	0,00	18,80
24171	23744	1,60	18,47
24571	21253	3,86	20,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Griseofulvin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20939-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Griseofulvin	3	2	47

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-345995	23996	40
Fagron	Griseofulvin	18L04_B01-357660	24440	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 91 Spektren von 38 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 47 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306663	1
Bombastus	Griseofulvin	15L03-HH150640	1
Bombastus	Griseofulvin	16F13-B06-326073	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-323068	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-326074	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Caelo	Griseofulvin	100910	1
Euro OTC	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	11J11-N13	1
Fagron	Griseofulvin	12F18-N04	1
Fagron	Griseofulvin	12D04-N12	1
Fagron	Griseofulvin	13F12-N22	1
Fagron	Griseofulvin	13L-13B08	1
Fagron	Griseofulvin	130922	2
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290316	4
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08	1
Fagron	Griseofulvin	15062015A	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-396547	1
Fagron	Griseofulvin	140410	2
Fagron	Griseofulvin	15810-B06	1
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	15L03-B315624	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330833	4
Fagron	Griseofulvin	16F13B06330833	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-34999	1
Fagron	Griseofulvin	HH171022	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-351232	1
Fagron	Griseofulvin	17L05B05352461	2
Fagron	Griseofulvin	17-L05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	17L005-B05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-357660	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-357660	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-326073	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06	1
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300366	3
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306547	9
Fagron	Griseofulvin	16f13-b06-330833	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-345995	1
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-361614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	15103-b04-315624	1
Fagron	Griseofulvin	16f13-b06-326074	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05	1
Fagron	Griseofulvin	10F03-N12	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290317	1
Fagron	Griseofulvin	15L03-B04-315624	3
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05	5
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01	2
Fagron	Griseofulvin	HH160510	1
Fargon GmbH & Co.KG	Griseofulvin	16F13-B06-323067	1
Fargon/Sanacorp	Griseofulvin	17L05-B05-351231	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323067	2
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323068	2
Noweda	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Phönix Gotha	Griseofulvin	140410	1
Sanacorp	Griseofulvin	17L05-B05-345995	1
Sanacorp/ F	Griseofulvin	12B06-N07	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	4
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	1

- 99 669 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 074 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	78	13	99 669

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	85,7143 % (> 82,4176 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	28,20	–
Doxylaminhydrogensuccinat	51,59	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	68,61
21725	20939	5,35	70,34
23594	20939	1,17	68,70

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Guaifenesin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20551-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Guaifenesin	5	9	8

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Guaifenesin	163333	23051	40	20161221*
Caelo	Guaifenesin	172496	23644	40	20171005*
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	21287	40	20121214
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864	60	20150708*
Euro OTC	Guaifenesin	1605005	22555	40	20160525*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Guaifenesin	190134	24518	40
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
Euro OTC	Guaifenesin	1906008	24801	40

- 112 154 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Guaifenesin	12277307	1
Caelo	Guaifenesin	12277311	1
Caelo	Guaifenesin	15F30-b06-317816	1
Caelo	Guaifenesin	1212002-01	1
Caelo	Guaifenesin	16135507	1
Caelo	Guaifenesin	15302502	1
Euro OTC	Guaifenesin	1706006-01	2
Euro OTC	Guaifenesin	1804004-01	1
Phoenix 05.07.2014	Guaifenesin	1402023-01	2

- 99 749 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	360	0	112 154
Typ C	0	11	0	99 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaiifenesin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird 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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Guaiifenesin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	24,91	–
Serin	33,79	–
Levothyroxin-Natrium	40,33	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	50,99	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Guaiifenesin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	8,70	53,59
21864	21864	0,00	52,65
22555	22555	0,00	51,59
23051	23051	0,00	52,98
23644	23644	0,00	53,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Harnstoff**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20017-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Harnstoff	9	8	333

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Harnstoff	15154103	22315	60	20150722
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI	60	20150722
Caelo	Harnstoff	161074	22466	60	20160509*
Caelo	Harnstoff	170216	23033	40	20170202*
Caelo	Harnstoff	18023003	24294	40	20180216
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537	60	20140519
Euro OTC	Harnstoff	1601044	22376	40	20160208*
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552	40	20160512*
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	20712	40	20120724
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317	60	20141003
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI	60	20141003

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 109 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Harnstoff	180242	24042	40
Caelo	Harnstoff	180230	24043	40
Caelo	Harnstoff	190316	24550	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156	40
Euro OTC	Harnstoff	1707015	23535	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078	40
Euro OTC	Harnstoff	1811012	24340	40
Euro OTC	Harnstoff	1908016	24865	40
Caelo	Harnstoff	170216	23033SI [†]	40
Caelo	Harnstoff	18023003	24294SI [†]	40
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552SI [†]	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1811012	24340SI	40

- 111954 Spektren aus insgesamt 2284 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2478 Spektren von 584 *Apo-Ident*-Kunden aus 347 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 332 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Harnstoff	KNC1795J14	1
ACM	Harnstoff	KNC0557J15	3
ACM	Harnstoff	KNC0236J16	2
AHC	Harnstoff	15154110	1
Caelo	Harnstoff	18023019	1
AHD	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
AHD	Harnstoff	3514E-02544	1
Alliance health	Harnstoff	14E07-B05-297167	1
Alliance Healthcare	Harnstoff	12111823	1
anzag	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Anzag	Harnstoff	12111801	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
Anzag	Harnstoff	16107411	1
Anzag / Noweda	Harnstoff	13064206	1
Anzag 17.04.13 ek:6,84EUR	Harnstoff	12111823	1
Fagron	Harnstoff	14E8900-0001	1
Caelo	Harnstoff	18109801	1
Anzag/Henry Lamotte	Harnstoff	13-18-B03-303581	1
Audor Pharma	Harnstoff	PU145	1
Beiersdorf	Harnstoff	15154112	1
Beiersdorf AG	Harnstoff	14/18-B03-303576	1
Beyvers/AHD	Harnstoff	15087104	1
Bombastus	Harnstoff	1601044-01	1
Bombastus	Harnstoff	16107424	2
Bombastus	Harnstoff	1707015-01	1
Bombastus	Harnstoff	14107108	1
Bombastus	Harnstoff	18023012	1
Bombastus	Harnstoff	11150721	1
Bombastus	Harnstoff	18023004	1
Caelo	Harnstoff	1211806	1
Caelo	Harnstoff	13064223	32
Caelo	Harnstoff	4116M-02544	1
Caelo	Harnstoff	13064226	13
Caelo	Harnstoff	11150722	3
Caelo	Harnstoff	11150736	4
Caelo	Harnstoff	10081208	1
Caelo	Harnstoff	11150721	1
Caelo	Harnstoff	2109212544	1
Caelo	Harnstoff	12111808	9
Caelo	Harnstoff	11150702	2
Caelo	Harnstoff	10116	1
Caelo	Harnstoff	21111806	1
Caelo	Harnstoff	12111810	13
Caelo	Harnstoff	10169726	2
Caelo	Harnstoff	4111M-02544	1
Caelo	Harnstoff	12111807	5
Caelo	Harnstoff	12111809	12
Caelo	Harnstoff	20130912-4	1
Caelo	Harnstoff	12111822	15
Caelo	Harnstoff	10169722	1
Caelo	Harnstoff	30031304	1
Caelo	Harnstoff	3012A-02544	1
Caelo	Harnstoff	12L10-N08	1
Caelo	Harnstoff	12111826	6
Caelo	Harnstoff	21051304	1
Caelo	Harnstoff	1211820	1
Caelo	Harnstoff	123456	2
Caelo	Harnstoff	13064203	11
Caelo	Harnstoff	13064206	18
Caelo	Harnstoff	1211809	1
Caelo	Harnstoff	26071304	1
Caelo	Harnstoff	13064212	23
Caelo	Harnstoff	1364212	1
Caelo	Harnstoff	17101310	1
Caelo	Harnstoff	1306412	1
Caelo	Harnstoff	9240908	1
Caelo	Harnstoff	22111305	1
Caelo	Harnstoff	13064224	2
Caelo	Harnstoff	17011405	1
Caelo	Harnstoff	13064221	6
Caelo	Harnstoff	13064227	5
Caelo	Harnstoff	5061410	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	13064231	9
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Caelo	Harnstoff	14107101	9
Caelo	Harnstoff	14107109	20
Caelo	Harnstoff	14011513	1
Caelo	Harnstoff	14107112	16
Caelo	Harnstoff	14107117	10
Caelo	Harnstoff	20031514	1
Caelo	Harnstoff	14107119	21
Caelo	Harnstoff	13042015B	1
Caelo	Harnstoff	14107120	8
Caelo	Harnstoff	14107122	15
Caelo	Harnstoff	15087102	7
Caelo	Harnstoff	15087103	20
Caelo	Harnstoff	13072015B	1
Caelo	Harnstoff	25082015A	1
Caelo	Harnstoff	14/18-B03-303581	2
Caelo	Harnstoff	15087110	22
Caelo	Harnstoff	Validierungsmessung	1
Caelo	Harnstoff	15154104	75
Caelo	Harnstoff	15154107	22
Caelo	Harnstoff	160125/2	1
Caelo	Harnstoff	15154101	1
Caelo	Harnstoff	151541	2
Caelo	Harnstoff	2/20141507	1
Caelo	Harnstoff	2416I-02544	1
Caelo	Harnstoff	14I18-B03-303581	1
Caelo	Harnstoff	15154112	34
Caelo	Harnstoff	1514110	2
Caelo	Harnstoff	160620UP	1
Caelo	Harnstoff	1236	1
Caelo	Harnstoff	16107407	28
Caelo	Harnstoff	151541111	1
Caelo	Harnstoff	16107405	8
Caelo	Harnstoff	16107413	8
Caelo	Harnstoff	1517E-02544	1
Caelo	Harnstoff	19041703	1
Caelo	Harnstoff	17021601	3
Caelo	Harnstoff	1222	1
Caelo	Harnstoff	16107417	23
Caelo	Harnstoff	1604044-01	1
Caelo	Harnstoff	161074165325	1
Caelo	Harnstoff	16107419	17
Caelo	Harnstoff	6101703	1
Caelo	Harnstoff	1702023-01	1
Caelo	Harnstoff	16107428	23
Caelo	Harnstoff	1707015-01	1
Caelo	Harnstoff	1802402	1
Caelo	Harnstoff	21041802	1
Caelo	Harnstoff	1061801	1
Caelo	Harnstoff	1803003	1
Caelo	Harnstoff	180223003	1
Caelo	Harnstoff	18023012	29
Caelo	Harnstoff	18023015	26
Caelo	Harnstoff	19031604	6
Caelo	Harnstoff	19031605	5
Caelo	Harnstoff	18023022	1
Caelo	Harnstoff	12111802	8
Caelo	Harnstoff	1211808	1
Caelo	Harnstoff	11150725	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	18023004	69
Caelo	Harnstoff	13064215	22
Caelo	Harnstoff	15087105	11
Caelo	Harnstoff	1610407	1
Caelo	Harnstoff	170509UP/16107407	1
Caelo	Harnstoff	18023006	31
Caelo	Harnstoff	118023004	1
Caelo	Harnstoff	14197118	1
Caelo	Harnstoff	10038587	2
Caelo	Harnstoff	10038593	1
Caelo	Harnstoff	15087107	16
Caelo	Harnstoff	14107424	1
Caelo	Harnstoff	16107420	35
Caelo	Harnstoff	18023010	26
Caelo	Harnstoff	16107408	1
Caelo	Harnstoff	13064213	5
Caelo	Harnstoff	2324534	1
Caelo	Harnstoff	180322H/18024202	1
Caelo	Harnstoff	16107422	28
Caelo	Harnstoff	18023003-20180830Ma2	1
Caelo	Harnstoff	1514112	1
Caelo	Harnstoff	16107418	22
Caelo	Harnstoff	16107427	1
Caelo	Harnstoff	15154113	22
Caelo	Harnstoff	84(18023010)	1
Caelo	Harnstoff	85(18023012)	2
Caelo	Harnstoff	16107411	29
Caelo	Harnstoff	14107103	8
Caelo	Harnstoff	1508/104	1
Caelo	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
Caelo	Harnstoff	16/13-B02-332593	1
Caelo	Harnstoff	18G04-B03-353339	1
Caelo	Harnstoff	2016142709	1
Caelo	Harnstoff	16107426	9
Caelo	Harnstoff	16107406	19
Caelo	Harnstoff	13064202	12
Caelo	Harnstoff	13E21-N05	1
Caelo	Harnstoff	13064228	22
Caelo	Harnstoff	5100	1
Caelo	Harnstoff	1823004	1
Caelo	Harnstoff	11150738	1
Caelo	Harnstoff	13064233	15
Caelo	Harnstoff	12111804	4
Caelo	Harnstoff	1407109	1
Caelo	Harnstoff	15154110	35
Caelo	Harnstoff	13064201	6
Caelo	Harnstoff	11150703	1
Caelo	Harnstoff	10823004	1
Caelo	Harnstoff	16107248	1
Caelo	Harnstoff	17321206	1
Caelo	Harnstoff	12111823	9
Caelo	Harnstoff	13064207	17
Caelo	Harnstoff	13064217	1
Caelo	Harnstoff	13064236	8
Caelo	Harnstoff	1317B02-287602	1
Caelo	Harnstoff	4914I-02544	1
Caelo	Harnstoff	16107424	46
Caelo	Harnstoff	14107102	27
Caelo	Harnstoff	18023018	8
Caelo	Harnstoff	1113A-025	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	12111820	12
Caelo	Harnstoff	11150714	1
Caelo	Harnstoff	14107113	17
Caelo	Harnstoff	568900	1
Caelo	Harnstoff	1514107	1
Caelo	Harnstoff	16107423	10
Caelo	Harnstoff	18023001	11
Caelo	Harnstoff	18203012	1
Caelo	Harnstoff	19031606	1
Caelo	Harnstoff	107063	1
Caelo	Harnstoff	14118-B03	1
Caelo	Harnstoff	18024202	31
Caelo	Harnstoff	12111834	2
Caelo	Harnstoff	13064214	13
Caelo	Harnstoff	15087104	16
Caelo	Harnstoff	15154116	13
Caelo	Harnstoff	16107412	67
Caelo	Harnstoff	14107428	1
Caelo	Harnstoff	18023007	19
Caelo	Harnstoff	1804007-01	1
Caelo	Harnstoff	18023016	3
Caelo	Harnstoff	12111828	19
Caelo	Harnstoff	4013Q2544	1
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Caelo	Harnstoff	15154109	8
Caelo	Harnstoff	161072422	1
Caelo	Harnstoff	1607422	1
Caelo	Harnstoff	12111801	4
Caelo	Harnstoff	314Q2544	1
Caelo	Harnstoff	14107108	10
Caelo	Harnstoff	1515404	1
Caelo	Harnstoff	2116A-02544	1
Caelo	Harnstoff	16D22-B02-322526	1
Caelo	Harnstoff	16107416	15
Caelo	Harnstoff	16107429	6
Caelo	Harnstoff	1802401	1
Caelo	Harnstoff	1211804	1
Caelo	Harnstoff	13064230	15
Caelo	Harnstoff	14107118	7
Caelo	Harnstoff	16107425	5
Caelo	Harnstoff	18024201	26
Caelo	Harnstoff	18023011	33
Caelo	Harnstoff	AKD6	1
Caelo	Harnstoff	17107429	1
Caeolo/Gehe	Harnstoff	16107424	1
Caeolo/Noweda	Harnstoff	14107112	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	18024201	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	18023004	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	12111822	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064206	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	1306421	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064223	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087105	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087103	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15154104	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	16107411	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023004	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023012	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023019	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023015	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023018	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	11150736	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111804	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111810	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111828	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111822	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064206	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064212	3
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Harnstoff	18023015	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064203	1
Caesar u Loretz	Harnstoff	12111828	1
Caesar&Loretz	Harnstoff	16107428	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	14107101	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	15154111	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	16107417	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	14107113	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	15087110	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Harnstoff	12111808	2
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Harnstoff	16107411	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064217	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064231	1
Caesar&Loretz,Anzag	Harnstoff	11150738	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Harnstoff	11150713	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Harnstoff	12111806	3
Caesar&Loretz/Caesar&Lo...	Harnstoff	15154104	1
Caesar/Lorenz	Harnstoff	12111822	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	12111823	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	13064208	1
Calo/AHD	Harnstoff	15154104	1
Castor/Phönix	Harnstoff	15154104	1
Cealo	Harnstoff	16107416	1
Cealo/Phönix	Harnstoff	13064231	1
Cordes/Noweda	Harnstoff	17021601	1
Dan Pharma	Harnstoff	D08118	1
Delta	Harnstoff	18023004	1
Dr. August Wolff	Harnstoff	13E17N02	1
Dr.Wolff	Harnstoff	1234567	1
Eur	Harnstoff	1707015-01	1
Eurho	Harnstoff	1404024-01	1
EuRho	Harnstoff	1212007-01	1
EuRho	Harnstoff	150304201	1
EuRho	Harnstoff	1702023-01	1
EuRho	Harnstoff	1707015-01	1
EuRho/Noweda	Harnstoff	1707015-01	1
Euro OTC	Harnstoff	1601044-01	26
Euro OTC	Harnstoff	V076-2016	1
Euro OTC	Harnstoff	1110023-01	1
Euro OTC	Harnstoff	13064239	1
Euro OTC	Harnstoff	14107101	2
Euro OTC	Harnstoff	15154103	2
Euro OTC	Harnstoff	15154104	3
Euro OTC	Harnstoff	160404401	2
Euro OTC	Harnstoff	1707015-01	21
Euro OTC	Harnstoff	18040701	1
Euro OTC	Harnstoff	1811012-01	7
Euro OTC	Harnstoff	72/14	1
Euro OTC	Harnstoff	150304201	1
Euro OTC	Harnstoff	1604044-01	25
Euro OTC	Harnstoff	160104401	1
Euro OTC	Harnstoff	1804007-01	21

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1503042-01	25
Euro OTC	Harnstoff	1515404	1
Euro OTC	Harnstoff	16107412	3
Euro OTC	Harnstoff	170202301	3
Euro OTC	Harnstoff	180400701	1
Euro OTC	Harnstoff	14107108	1
Euro OTC	Harnstoff	1804007-1	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-01	6
Euro OTC	Harnstoff	15154107	2
Euro OTC	Harnstoff	UP250171017	1
Euro OTC	Harnstoff	1804007-02	2
Euro OTC	Harnstoff	170701501	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-02	3
Euro OTC	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
Euro OTC	Harnstoff	1702023-01	23
Euro OTC	Harnstoff	V038-2017	1
Fagron	Harnstoff	11H01-N08	2
Fagron	Harnstoff	11F24-N16	1
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12I10-n08	1
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	3613M-02544	1
Fagron	Harnstoff	13E17-N02	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287604	5
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Fagron	Harnstoff	13J17-B02	2
Fagron	Harnstoff	13L20B03	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05	3
Fagron	Harnstoff	14E07-B07-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297165	3
Fagron	Harnstoff	2014162937	3
Fagron	Harnstoff	14I18-B03	4
Fagron	Harnstoff	1418-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	14118-B03-0303581	1
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303581	6
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303576	1
Fagron	Harnstoff	13/17-1302-287602	1
Fagron	Harnstoff	1418b03303581	1
Fagron	Harnstoff	1418B03303581	1
Fagron	Harnstoff	14118-B03	1
Fagron	Harnstoff	18-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	13064233	1
Fagron	Harnstoff	9K27-M01	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02	3
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322532	4
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-3221532	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322426	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-326481	7
Fagron	Harnstoff	7L17-N01	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02-330166	1
Fagron	Harnstoff	16107422	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02	1
Fagron	Harnstoff	1707015-01	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02-332953	1
Fagron	Harnstoff	1613b02332953	1
Fagron	Harnstoff	17H16-B01	3
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-352707	2
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-353339	2
Fagron	Harnstoff	18023012	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	12L10-N08	5
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-293469	8
Fagron	Harnstoff	17H16-B01-340516	1
Fagron	Harnstoff	1211822	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-355378	1
Fagron	Harnstoff	15154104	2
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-35339	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-330166	2
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-346692	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-328152	2
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-347410	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03	1
Fagron	Harnstoff	2016142709	3
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322526	3
Fagron	Harnstoff	16I13-B02	1
Fagron	Harnstoff	17H16-B01-342080	2
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-349015	2
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-351975	3
Fagron	Harnstoff	13D03-N001	1
Fagron	Harnstoff	13D03-N01	9
Fagron	Harnstoff	13E21-N05	2
Fagron	Harnstoff	14/18B03303581	1
Fagron	Harnstoff	16D22-802-326481	1
Fagron	Harnstoff	2018163455	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
Fagron	Harnstoff	13L20-B03_289708	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303576	5
Fagron	Harnstoff	14E07-B05	8
Fagron	Harnstoff	14E-07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	16107418	1
Fagron	Harnstoff	18023015	2
Fagron	Harnstoff	14107117	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05293469	1
Fagron	Harnstoff	13L20-B03-289708	5
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Fagron	Harnstoff	13J17B02-287604	1
Fagron	Harnstoff	15154112	1
Fagron	Harnstoff	1613-B02-328152	2
Fagron	Harnstoff	18023006	1
Fagron	Harnstoff	12C20-N05	1
Fagron	Harnstoff	235/12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	11C25-N01	1
Fargon	Harnstoff	14e07-b05-297165	1
Fargon/Alliance HC	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fiebig	Harnstoff	16107411	1
Fiebig	Harnstoff	16107417	1
Fiebig	Harnstoff	16107425	1
Fiebig	Harnstoff	16107428	1
Fiebig	Harnstoff	18024201	1
Fiebig	Harnstoff	18023010	1
Fiebig	Harnstoff	18023018	2
Finteler Apotheke	Harnstoff	16107417	1
Finze	Harnstoff	1264	1
Gatt-Koller	Harnstoff	1800697	1
Gatt-Koller	Harnstoff	1803268	3
gehe	Harnstoff	16107425	1
Gehe	Harnstoff	12111810	1
Gehe	Harnstoff	12111808	1
Gehe	Harnstoff	12111822	1
Gehe	Harnstoff	12111826	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Harnstoff	13064232	1
Gehe	Harnstoff	14107112	1
Gehe	Harnstoff	15087103	1
Gehe	Harnstoff	15087107	2
Gehe	Harnstoff	15154112	1
Gehe	Harnstoff	16107412	2
Gehe	Harnstoff	16107422	1
GEHE	Harnstoff	16107412	1
GEHE	Harnstoff	16107416	1
GEHE	Harnstoff	16107422	1
GEHE	Harnstoff	18023007	1
Gehe,05.04.17, 5,30EUR	Harnstoff	16107412	1
Caelo	Harnstoff	1241017	1
Gehe/Fragon	Harnstoff	16D22-B02-326481	1
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff	13064227	1
Hirsch	Harnstoff	810811	1
Caelo	Harnstoff	1306422	1
Ichthyol/Phoenix	Harnstoff	15154104	1
Jenne	Harnstoff	18023018	1
Kehr	Harnstoff	16107418	1
Kehr	Harnstoff	18023004	1
Kehr	Harnstoff	1802007	1
Euro OTC	Harnstoff	16107428	1
Kirsch Pharma GmbH/Noweda	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagon	Harnstoff	14E07-B05-297167	5
Krieger	Harnstoff	15154110	1
L12	Harnstoff	16107418	1
L30	Harnstoff	16107407	1
L30	Harnstoff	16107424	1
L30	Harnstoff	18023011	1
Laborchemie Apolda/Jenn...	Harnstoff	12345	1
Löns Apotheke	Harnstoff	20349	1
Löns Apotheke	Harnstoff	40003	1
Noweda	Harnstoff	11150714	1
Noweda	Harnstoff	4109M-02544	1
Noweda	Harnstoff	13064223	1
Noweda	Harnstoff	14107101	1
Noweda	Harnstoff	15154110	1
Noweda	Harnstoff	15154112	1
Noweda	Harnstoff	16107419	3
Noweda	Harnstoff	16107422	1
Noweda	Harnstoff	16107416	1
Noweda	Harnstoff	18024201	1
Caelo	Harnstoff	5208	1
Caelo	Harnstoff	15154111	40
Noweda/KremerGmbH	Harnstoff	13064201	1
Euro OTC	Harnstoff	18024201	1
Ph.Eur.7.0	Harnstoff	14107109	1
Phoenix	Harnstoff	13064231	1
Phoenix	Harnstoff	15154113	1
Phoenix	Harnstoff	16107420	1
Phoenix	Harnstoff	16107428	1
Phoenix	Harnstoff	18024201	1
Phoenix	Harnstoff	18023004	2
Phoenix	Harnstoff	18023006	1
PHOENIX 02.05.2014	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Caelo	Harnstoff	12111803	1
Caelo	Harnstoff	13064239	2
phönix	Harnstoff	15154111	1
phönix	Harnstoff	15154103	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Harnstoff	15154112	2
phönix	Harnstoff	16107412	2
phönix	Harnstoff	16107420	1
Phönix	Harnstoff	12111822	1
Phönix	Harnstoff	13064207	1
Phönix	Harnstoff	13064215	1
Phönix	Harnstoff	13064223	1
Phönix	Harnstoff	13064236	1
Phönix	Harnstoff	14107109	1
Phönix	Harnstoff	15087110	1
Phönix	Harnstoff	15154113	1
Phönix	Harnstoff	123456	1
Phönix	Harnstoff	16107412	2
Phönix	Harnstoff	16107419	1
Phönix	Harnstoff	16107424	1
Phönix	Harnstoff	18023003	1
Phönix	Harnstoff	18023006	1
PHÖNIX	Harnstoff	18023001	1
Phönix Gotha	Harnstoff	13064202	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1212007-01	1
Phönix Gotha	Harnstoff	V096/2012	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1404024-01	1
Euro OTC	Harnstoff	16107411	1
Phönix/Gehe	Harnstoff	18024201	2
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-B02-287604	2
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-Bo2-287604	1
Sanacorp	Harnstoff	12111808	2
Sanacorp	Harnstoff	12111810	1
Sanacorp	Harnstoff	12111820	1
Sanacorp	Harnstoff	1110023-01	1
Sanacorp	Harnstoff	13064203	1
Sanacorp	Harnstoff	13064212	1
Sanacorp	Harnstoff	13064223	1
Sanacorp	Harnstoff	1212007	1
Sanacorp	Harnstoff	62/AKD50s	1
Sanacorp	Harnstoff	63/AKD1	1
Sanacorp	Harnstoff	14107102	1
Sanacorp	Harnstoff	1405028-01	1
Sanacorp	Harnstoff	14107112	1
Sanacorp	Harnstoff	16107418	2
Sanacorp	Harnstoff	16107423	1
Sanacorp	Harnstoff	18024202	1
Sanacorp	Harnstoff	18023004	1
Sanacorp	Harnstoff	18023007	1
Caelo	Harnstoff	11150713	1
Caelo	Harnstoff	12111806	5
Caelo	Harnstoff	62/AKD49	1
Caelo	Harnstoff	63/AKD4	1
Caelo	Harnstoff	13064232	14
test	Harnstoff	test	1
THC/Phönix	Harnstoff	18023006	1
Träger	Harnstoff	14107112	1
VDL;05.02.15;10.15EUR	Harnstoff	14107113	1
WE:Phoenix 11.08.16 E...	Harnstoff	15154111	1
Caelo	Harnstoff	15154103	46
Caelo	Harnstoff		7
Caelo	Harnstoff	161074	2
Caelo	Harnstoff	18023003	31
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	12
Euro OTC	Harnstoff		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	5
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	3
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff		1
PHOENIX 29.08.2014	Harnstoff		1

- 97 282 Spektren von 678 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 790 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 109
Typ B	0	554	6	111 954
Typ C	0	2416	62	97 282

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 %)	98,9286 % (> 98,3929 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,4980 % (> 97,3769 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxalsäure	41,28	—
Bismutgallat, basisches	50,06	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22552	22552	0,00	44,66
20712	22552	1,78	44,51
21537	22466	2,26	46,64
22315	22552	3,85	43,39
22317	22376	3,60	43,64
22376	22376	0,00	44,89
22466	22466	0,00	45,39
23033	23033	0,00	44,87
24294	22552	6,01	42,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Heparin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20638-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Heparin-Natrium	6	10	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Heparin-Natrium	12050009-03	21294	40	AR-15-FG-007427-02
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-01	22804	40	9699
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	20798	40	1404230
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 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Heparin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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	YN010111805002	24196	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010121805010	24197	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R11901002	24907	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111906005	24908	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111906006	24909	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111907007	24910	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111908008	24911	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010121810018	24912	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23977	40

- 112074 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-02	1
Fagron	Heparin-Natrium	11190188SH	2
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-293944	2
Fagron	Heparin-Natrium	15A20-B02-307307	1
Fagron	Heparin-Natrium	12G19-B02-313422	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02	1
Fagron	Heparin-Natrium	12I20-B01-323107	1
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-307077	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Fagron	Heparin-Natrium	13G03-N13	3
Fiebig	Heparin-Natrium	16190116C0	1
Gatt-Koller	Heparin-Natrium	1901027	1
Fagron	Heparin-Natrium	12190453CQ	1
L31	Heparin-Natrium	16I26-B02-337593	1
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	2

- 99738 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30110 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	438	2	112 074
Typ C	0	22	0	99 738

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 %)	99,5455 % (> 98,8636 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	20,87	—
Levothyroxin-Natrium	56,94	—
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	>50	87,97
Dexamethason	>50	120,15
Budesonid, mikronisiert	>50	145,40
Triamcinolonacetonid	>50	149,64
Triamcinolon, mikronisiert	>50	166,25
Prednisolon, mikronisiert	>50	203,26
Erythromycin	>50	218,39
Prednison	>50	271,76
Betamethasonvalerat	>50	281,04
Prednicarbat, mikronisiert	>50	294,23
Capsaicin, natürlich	>50	386,23
Norethisteronacetat	>50	491,84
Betamethason, mikronisiert	>50	569,57

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22804	22804	0,00	53,17
23978	21294	9,56	55,58
23979	21294	9,40	55,01
20798	20798	0,00	35,00
22824	21294	9,02	43,51
23980	21294	10,49	38,41
24195	22804	8,81	53,75
21294	21294	0,00	52,93
23981	21294	13,33	34,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Histamindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20963-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Histamindihydrochlorid	4	3	22

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Histamindihydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Histamindihydroc...	1506030	21863	60	20150706*
Fagron	Histamindihydroc...	14G16-B02-299175	21668	100	20140729
Fagron	Histamindihydroc...	19D19-B02-361228	24589	40	20190516

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1812018	24541	40
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1905003	24616	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23196	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23197	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 43 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	130500601	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-02	3
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-03	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	20021412	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	3031503	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-01	5
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1305006-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030-01	3
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	111004-02	1
Fa Roth	Histamindihydrochlorid	47252901	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12E29-N09	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	11E25-N07	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	7
Fagron	Histamindihydrochlorid	28051305	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	L17100130-0F-222030	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Histamindihydrochlorid	15E08-B06-313037	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	454545	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12D02-N16	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	14J06B01299179	1
Merck	Histamindihydrochlorid	Wxbc3407V	1
Merck	Histamindihydrochlorid	WXBC3407V	1
Sanacop	Histamindihydrochlorid	15C25-B01-306047	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1

- 99 717 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	43	0	99 717

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	34,20	—
L-Threonin	51,01	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20963	20963	0,00	72,93
21668	20963	5,05	73,89
21863	21863	0,00	72,90
24589	21863	4,12	72,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Histidin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 23135-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Histidin	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Histidin	17F15-B04-343276	23935	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	60,92	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24701	23135	4,95	104,54
23135	23135	0,00	103,56
23590	23135	5,64	104,49

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hyaluronsäure-Natrium-Salz
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21036-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	2	2	12

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Pharma	Hyaluronsäure-Na...	AP30101404H	22262	60	20141203
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Na...	AP30101702H	23602	40	1802037

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 569 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	172347	23620	40
Euro OTC	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1302028-01	21036	40
Euro OTC	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1302028-01	21074	60

- 112374 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101305H	2
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101505H	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	1263303	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14188702	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	16246703	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204901	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204903	3
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364706	2
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15448803	1
Calo/AHD	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364704	1
Euro OTC	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1512025-01	2
Fagron	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1311012-01	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	2

- 99741 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 569
Typ B	0	138	2	112 368
Typ C	0	14	5	99 738

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 % (> 99,8880 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	27,68	—
SyrSpend [®] SF Alka	29,15	—
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	39,80	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	40,62	—
Reisstärke	42,34	—
Maisstärke	48,99	—
Arginin	50,96	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22262	23602	17,26	29,15
23602	23602	0,00	25,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochinon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20091-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrochinon	8	2	57

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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*
Caelo	Hydrochinon	192642	24890	40	20191115*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 108 189 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrochinon	16023105	23114	40
Caelo	Hydrochinon	172215	23654	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 159 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
14026902	Hydrochinon	InterneCharge1214Q	1
16023112	Hydrochinon	16023112	1
A.H. 14.06.13 ek: 3,97EUR	Hydrochinon	12288505	1
ACM	Hydrochinon	KNC1047J15	2
ACM	Hydrochinon	KNC0635J17	1
AHD	Hydrochinon	13105405	1
AHL	Hydrochinon	16023102	1
Caelo	Hydrochinon	16023112	9
Allianz	Hydrochinon	16023116	1
Anzag	Hydrochinon	12156705	1
Anzag	Hydrochinon	12288505	2
Apomix/Noweda	Hydrochinon	13105408	1
Caelo	Hydrochinon	11163907	5
Caelo	Hydrochinon	1163902	1
Caelo	Hydrochinon	11163905	4
Caelo	Hydrochinon	10145103	1
Caelo	Hydrochinon	12156705	5
Caelo	Hydrochinon	14121202	1
Caelo	Hydrochinon	20200712-3	1
Caelo	Hydrochinon	1263912	1
Caelo	Hydrochinon	12156706	1
Caelo	Hydrochinon	12156703	1
Caelo	Hydrochinon	12288503	2
Caelo	Hydrochinon	13105402	4
Caelo	Hydrochinon	11163912/Int312052	1
Caelo	Hydrochinon	18031403	1
Caelo	Hydrochinon	14026902	5
Caelo	Hydrochinon	14180401	3
Caelo	Hydrochinon	21102014A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	14180410	4
Caelo	Hydrochinon	14281507	4
Caelo	Hydrochinon	14281504	1
Caelo	Hydrochinon	16051502	1
Caelo	Hydrochinon	15057010	12
Caelo	Hydrochinon	8816-10-583	1
Caelo	Hydrochinon	16023105	10
Caelo	Hydrochinon	52840166	1
Caelo	Hydrochinon	160231135430	1
Caelo	Hydrochinon	16023116	15
Caelo	Hydrochinon	17221503	1
Caelo	Hydrochinon	20101806	1
Caelo	Hydrochinon	18017902	7
Caelo	Hydrochinon	16023113	7
Caelo	Hydrochinon	14180406	3
Caelo	Hydrochinon	10145113	2
Caelo	Hydrochinon	18230602	4
Caelo	Hydrochinon	14280105	2
Caelo	Hydrochinon	10145101	1
Caelo	Hydrochinon	15057002	1
Caelo	Hydrochinon	15023105	1
Caelo	Hydrochinon	4017A-01717	1
Caelo	Hydrochinon	1228503	1
Caelo	Hydrochinon	12288502	2
Caelo	Hydrochinon	13105405	6
Caelo	Hydrochinon	13105408	7
Caelo	Hydrochinon	16023102	1
Caelo	Hydrochinon	17221508	3
Caelo	Hydrochinon	11163912	4
Caelo	Hydrochinon	14280104	4
Caelo	Hydrochinon	1410401	1
Caelo	Hydrochinon	160223105	1
Caelo	Hydrochinon	16023118	8
Caelo	Hydrochinon	18017905	1
Caelo	Hydrochinon	16023105	1
Caelo/Gehe	Hydrochinon	16023116	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	13105405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	16023105	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hydrochinon	11163912	1
E Plus	Hydrochinon	18017902	1
Euro/Sanacorp	Hydrochinon	15057004	1
Fiebig	Hydrochinon	16023116	1
Gatt-Koller	Hydrochinon	1803302	4
Gehe	Hydrochinon	12156706	2
GEHE	Hydrochinon	16023105	1
GEHE	Hydrochinon	18017902	1
GEHE	Hydrochinon	16023118	1
Gehe/Gehe	Hydrochinon	14280110	1
Kehr	Hydrochinon	16023112	1
Kehr	Hydrochinon	16023113	1
Phoenix Goettin	Hydrochinon	14281501	1
phönix	Hydrochinon	16023105	1
Phönix	Hydrochinon	12288503	2
Phönix	Hydrochinon	13105408	1
Sanacorp	Hydrochinon	12288503	1
Sanacorp	Hydrochinon	12156703	1
Sanacorp	Hydrochinon	16023103	1
Caelo	Hydrochinon		2
Caelo	Hydrochinon	15057004	11
Caelo	Hydrochinon	12288505	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	14281501	10
Caelo	Hydrochinon	15057001	8
Caelo	Hydrochinon	14026904	1
Fagron	Hydrochinon		1

- 99 508 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 062 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochinon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	108 189
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	249	3	99 508

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 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,8095 % (> 97,6190 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Resorcin	14,78	—
Natriumcromoglicat	38,34	—
Levothyroxin-Natrium	41,07	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	55,67	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24761	24761	0,00	20,55
20884	21791	2,50	22,70
21468	21791	5,31	22,18
21791	21791	0,00	21,81
21923	21791	3,46	23,04
21975	21791	0,91	21,85
22324	21791	1,30	21,76
22351	21791	2,18	20,96
24890	24890	0,00	20,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrochlorothiazid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20323-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrochlorothiazid	4	3	61

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589	60	AR-15-FG-014461-01
Caelo	Hydrochlorothiazid	182649	24362	40	20181127*
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20888	40	20111209
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	23989	40	20180125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Hydrochlorothiazid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	23116	40
Caelo	Hydrochlorothiazid	192328	24888	40
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	23600	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 108 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 61 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008507	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	21
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231002	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231003	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231005	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231009	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269301	4
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231011	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269309	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017303	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18264901	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231008	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17B07327489	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269311	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017302	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008509	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269307	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269313	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017304	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	11101-n02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	2002311234	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11G12-N12	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12L14-N11	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	13C25-N08	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286111	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286110	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14b10-b01-294558	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10B01	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	Co1-20150412	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-315836	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	17H28-B01-340561	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-347789	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	27101804	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-349593	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	CR0601	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-355636	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20B05	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-300822	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	5013Q-03660	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	C01-20150412	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03-309670	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11Lo1-No2	1
Fiebig	Hydrochlorothiazid	115231003	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
GEHE	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01	2
Noweda	Hydrochlorothiazid	16269307	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-319833	8
Phoenix	Hydrochlorothiazid	15231003	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269304	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017305	3
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-26111	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	15231008	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	11101n02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	3

- 99 593 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 061 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	165	2	99 593

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 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,8024 % (> 97,0060 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	17,04	–
Vancomycinhydrochlorid	41,75	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	45,98	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,43	16,94
21589	21589	0,00	17,81
23989	24362	1,51	18,23
24362	24362	0,00	19,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrocortison
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20006-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrocortison	8	6	307

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Hydrocortison	
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	180915	24020	40	20180412*
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21293	40	20130727
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899	60	20151014*
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI	51	20151014*
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910	40	20161220*
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829SI	30	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838	40	1702302
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928	40	20160907
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928SI	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 088 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrocortison	160952	22778	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340	20
Caelo	Hydrocortison	172566	23840	40
Caelo	Hydrocortison	183243	24521	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945	40
Euro OTC	Hydrocortison	1906033	24771	40
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463SI [†]	60
Caelo	Hydrocortison	160952	22778SI	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340SI	28
Caelo	Hydrocortison	171194	23659	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23659SI	30
Caelo	Hydrocortison	172566	23840SI	40
Caelo	Hydrocortison	180915	24020SI [†]	40
Caelo	Hydrocortison	183243	24521SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910SI [†]	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1906033	24771SI	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837SI [†]	30
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838SI [†]	31

- 111795 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 1640 Spektren von 478 *Apo-Ident*-Kunden aus 321 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 308 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/ AHD	Hydrocortison	16095202	1
A.H. 10.06.13 ek: 10,01EUR	Hydrocortison	1204037-01	1
AHC 02.09.13 EK9,85	Hydrocortison	1112030-01	1
AHD	Hydrocortison	13069507	1
AHD	Hydrocortison	18091503	1
ahd,11,95EUR 10.04.14	Hydrocortison	13341504-07R07	1
AHD;19.06.15;18,70EUR	Hydrocortison	14301306	1
AHL	Hydrocortison	15125-B01-313084	1
Fagron	Hydrocortison	16J26-B04-330340	1
Caelo	Hydrocortison	17256602	27
Alliance Health 11.01.2...	Hydrocortison	1315505	1
Alliance Health25.04.2014	Hydrocortison	13341503	3
Allianz Healthcare	Hydrocortison	1509029-01	1
Anzag	Hydrocortison	11260305	1
Anzag	Hydrocortison	1107005-02	1
Anzag	Hydrocortison	12104307	1
Anzag	Hydrocortison	1206018-01	1
Anzag	Hydrocortison	14301306	1
Anzag	Hydrocortison	1501034-01	1
Anzag	Hydrocortison	1509229-01	1
Anzag 14.12.12 ek:10,01	Hydrocortison	1202032-01	1
Anzag ek:10.01EUR 18.07.12	Hydrocortison	1107005-03	1
Caelo	Hydrocortison	1518013	1
Beiersdorf/ Vedono	Hydrocortison	15181004	1
Berkel AHK	Hydrocortison	14301305	1
Bionorica	Hydrocortison	16004604	1
Bombastus	Hydrocortison	14I05-B02-300227	1
Caeelo	Hydrocortison	17090005	1
Caelo	Hydrocortison	15021107	11
Caelo	Hydrocortison	12104301	1
Caelo	Hydrocortison	12104306	9
Caelo	Hydrocortison	11273704	1
Caelo	Hydrocortison	12104303	5
Caelo	Hydrocortison	12119304	3
Caelo	Hydrocortison	113I-01719	1
Caelo	Hydrocortison	12119303	8
Caelo	Hydrocortison	11021302	1
Caelo	Hydrocortison	12104308	7
Caelo	Hydrocortison	12167007	9
Caelo	Hydrocortison	12104305	3
Caelo	Hydrocortison	2013U-01719	1
Caelo	Hydrocortison	12167010	10
Caelo	Hydrocortison	10282208	1
Caelo	Hydrocortison	13063501	1
Caelo	Hydrocortison	7101301	1
Caelo	Hydrocortison	13069506	8
Caelo	Hydrocortison	21101303	1
Caelo	Hydrocortison	810911	1
Caelo	Hydrocortison	13069509	2
Caelo	Hydrocortison	13069510	6
Caelo	Hydrocortison	13155604	7
Caelo	Hydrocortison	13155603	12
Caelo	Hydrocortison	31032014D	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	13155605	3
Caelo	Hydrocortison	13155614	3
Caelo	Hydrocortison	13341509	8
Caelo	Hydrocortison	13341511	3
Caelo	Hydrocortison	14115107	11
Caelo	Hydrocortison	14115105	3
Caelo	Hydrocortison	14301305	5
Caelo	Hydrocortison	14115103	2
Caelo	Hydrocortison	14115104	1
Caelo	Hydrocortison	14301310	13
Caelo	Hydrocortison	140301305	1
Caelo	Hydrocortison	14301311	9
Caelo	Hydrocortison	1501034-01	2
Caelo	Hydrocortison	15021105	4
Caelo	Hydrocortison	15021106	3
Caelo	Hydrocortison	14301307	1
Caelo	Hydrocortison	1505016-01	1
Caelo	Hydrocortison	15181003	10
Caelo	Hydrocortison	15181006	19
Caelo	Hydrocortison	15181014	6
Caelo	Hydrocortison	15181007	5
Caelo	Hydrocortison	15278703	8
Caelo	Hydrocortison	15181012	13
Caelo	Hydrocortison	260416v4	1
Caelo	Hydrocortison	16004607	15
Caelo	Hydrocortison	16004605	11
Caelo	Hydrocortison	3081604	1
Caelo	Hydrocortison	16004611	10
Caelo	Hydrocortison	130617H	1
Caelo	Hydrocortison	1518012	1
Caelo	Hydrocortison	16095201	22
Caelo	Hydrocortison	16095207	8
Caelo	Hydrocortison	16272306	8
Caelo	Hydrocortison	8041701	1
Caelo	Hydrocortison	16255606	1
Caelo	Hydrocortison	16272311	3
Caelo	Hydrocortison	1611016-01	2
Caelo	Hydrocortison	16255603	8
Caelo	Hydrocortison	10071704	1
Caelo	Hydrocortison	17119404	1
Caelo	Hydrocortison	1672308	1
Caelo	Hydrocortison	17119410	6
Caelo	Hydrocortison	17090004	1
Caelo	Hydrocortison	17119403	18
Caelo	Hydrocortison	18121713	1
Caelo	Hydrocortison	17256604	22
Caelo	Hydrocortison	17256804	1
Caelo	Hydrocortison	16041801	1
Caelo	Hydrocortison	17351202	9
Caelo	Hydrocortison	18042601	1
Caelo	Hydrocortison	18061802	1
Caelo	Hydrocortison	16255608NP	1
Caelo	Hydrocortison	3110456	1
Caelo	Hydrocortison	K05B20160909	1
Caelo	Hydrocortison	17351209	8
Caelo	Hydrocortison	1726603	1
Caelo	Hydrocortison	1611016	1
Caelo	Hydrocortison	27101801	1
Caelo	Hydrocortison	16098201	2
Caelo	Hydrocortison	1802009-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	18091506	10
Caelo	Hydrocortison	18031508	1
Caelo	Hydrocortison	18091528	2
Caelo	Hydrocortison	18324301	1
Caelo	Hydrocortison	18324308	1
Caelo	Hydrocortison	18324302	1
Caelo	Hydrocortison	15181012/20160309/10	1
Caelo	Hydrocortison	12104304	6
Caelo	Hydrocortison	17090005	7
Caelo	Hydrocortison	13155611	2
Caelo	Hydrocortison	17351206	8
Caelo	Hydrocortison	18091508	2
Caelo	Hydrocortison	13069507	3
Caelo	Hydrocortison	11260309	3
Caelo	Hydrocortison	13155602	8
Caelo	Hydrocortison	13342504	1
Caelo	Hydrocortison	16095209	6
Caelo	Hydrocortison	170921HA/17090003	1
Caelo	Hydrocortison	18091501	14
Caelo	Hydrocortison	4817Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	15278702	8
Caelo	Hydrocortison	16095213-20170704Ma7	1
Caelo	Hydrocortison	17351209-20180830Ma3	1
Caelo	Hydrocortison	18091501-H20181115Ma	3
Caelo	Hydrocortison	18091505	13
Caelo	Hydrocortison	15278706	6
Caelo	Hydrocortison	13341503	1
Caelo	Hydrocortison	14301313	5
Caelo	Hydrocortison	18091525	11
Caelo	Hydrocortison	14301312	7
Caelo	Hydrocortison	13341508	4
Caelo	Hydrocortison	16004612	9
Caelo	Hydrocortison	16255604	2
Caelo	Hydrocortison	17090003	4
Caelo	Hydrocortison	1672305	1
Caelo	Hydrocortison	15216101	7
Caelo	Hydrocortison	167272306	1
Caelo	Hydrocortison	12104309	2
Caelo	Hydrocortison	1109845	1
Caelo	Hydrocortison	13155601	7
Caelo	Hydrocortison	3912Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	12167001	6
Caelo	Hydrocortison	120403701	1
Caelo	Hydrocortison	14b04-B02-293422	1
Caelo	Hydrocortison	17256603	8
Caelo	Hydrocortison	18091526	1
Caelo	Hydrocortison	1216707	1
Caelo	Hydrocortison	13341504	7
Caelo	Hydrocortison	13069502	5
Caelo	Hydrocortison	15278705	10
Caelo	Hydrocortison	17229410	1
Caelo	Hydrocortison	1756602	1
Caelo	Hydrocortison	18091507	9
Caelo	Hydrocortison	18091502	2
Caelo	Hydrocortison	18091520	8
Caelo	Hydrocortison	18091519	12
Caelo	Hydrocortison	13341510	11
Caelo	Hydrocortison	16095210	18
Caelo	Hydrocortison	16095212	5
Caelo	Hydrocortison	11260308	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	15181004	9
Caelo	Hydrocortison	1509029-01	2
Caelo	Hydrocortison	16272305	8
Caelo	Hydrocortison	16095213	8
Caelo	Hydrocortison	16272304	9
Caelo	Hydrocortison	16255680	1
Caelo	Hydrocortison	17119405	19
Caelo	Hydrocortison	17256605	18
Caelo	Hydrocortison	17256607	3
Caelo	Hydrocortison	12104307	17
Caelo	Hydrocortison	16004604	23
Caelo	Hydrocortison	15/25-B01-318486	1
Caelo	Hydrocortison	17119407	19
Caelo	Hydrocortison	17351203	12
Caelo	Hydrocortison	1719402-20171106Ma2	1
Caelo	Hydrocortison	13069501	8
Caelo	Hydrocortison	15021104	6
Caelo	Hydrocortison	15181008	1
Caelo	Hydrocortison	16004608	10
Caelo	Hydrocortison	16255607	5
Caelo	Hydrocortison	16255608	12
Caelo	Hydrocortison	17119402	15
Caelo	Hydrocortison	17119406	8
Caelo	Hydrocortison	1626-B04-330340	1
Caelo	Hydrocortison	17351205	33
Caelo	Hydrocortison	18091503	12
Caelo	Hydrocortison	18091524	5
Caelo	Hydrocortison	12k08-n01	1
Caelo	Hydrocortison	12167010-3437311151	1
Caelo	Hydrocortison	13069505	4
Caelo	Hydrocortison	14115108	2
Caelo	Hydrocortison	16272308	4
Caelo	Hydrocortison	16004603	10
Caelo	Hydrocortison	1306906	1
Caelo/Krieger	Hydrocortison	17119406	1
Caesar & Loretz	Hydrocortison	17256603	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	12167010	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069507	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069506	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15021107	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15181012	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	16004612	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	17256605	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091506	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	17351210	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091526	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091525	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hydrocortison	18091508	1
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortison	12104308	1
Caesar&Loretz GmbH,Anza...	Hydrocortison	16272305	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortison	15021105	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortison	15181004	1
Cealo	Hydrocortison	17119405	1
Cealo/ Noweda	Hydrocortison	17351209	1
Delta	Hydrocortison	16H01-B01-326071	1
EuRho	Hydrocortison	1107005-02	1
EuRho	Hydrocortison	1405001-01	3
EuRho	Hydrocortison	1202032-01	1
EuRho	Hydrocortison	1509029-01	1
Euro OT/Anzag	Hydrocortison	1611016-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-02	3
Euro OTC	Hydrocortison	1112030-01	9
Euro OTC	Hydrocortison	120403701	3
Euro OTC	Hydrocortison	1408023-01	4
Euro OTC	Hydrocortison	29011504	1
Euro OTC	Hydrocortison	4091510	1
Euro OTC	Hydrocortison	1509029-01	33
Euro OTC	Hydrocortison	16272311	1
Euro OTC	Hydrocortison	161016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	17351202	1
Euro OTC	Hydrocortison	1802008-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	17256603	1
Euro OTC	Hydrocortison	1501034	1
Euro OTC	Hydrocortison	1802009-01	28
Euro OTC	Hydrocortison	1405001-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	157015	2
Euro OTC	Hydrocortison	150902	1
Euro OTC	Hydrocortison	161101601	2
Euro OTC	Hydrocortison	180200901	1
Euro OTC	Hydrocortison	210818A	1
Euro OTC	Hydrocortison	1202032-01	3
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-03	8
Euro OTC	Hydrocortison	3817A-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	1204307-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1501034-01	8
Euro OTC	Hydrocortison	1611016-01	48
Euro OTC	Hydrocortison	11611016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	79(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	80(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	81(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	82(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	1505016-01	29
Euro OTC	Hydrocortison	18091501	1
Euro OTC	Hydrocortison	150501601	1
Euro OTC	Hydrocortison	150929-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	181102182	1
Euro OTC	Hydrocortison	715Q-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	17119403	2
Euro OTC	Hydrocortison	1204037-01	26
Euro/ Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	6051502	1
Euro OTC	Hydrocortison	12060018-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	16004612	1
Euro OTC	Hydrocortison	15278703	1
Euro OTC	Hydrocortison	4112A-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	150516-01	1
Fagron	Hydrocortison	12G19-N01	2
Fagron	Hydrocortison	12/25-N01	1
Fagron	Hydrocortison	12I25-N01	2
Fagron	Hydrocortison	5061304	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285472	1
Fagron	Hydrocortison	1204037-01	1
Fagron	Hydrocortison	11021403	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	3
Fagron	Hydrocortison	120601801	1
Fagron	Hydrocortison	19051403	1
Fagron	Hydrocortison	K05B20130407M	1
Fagron	Hydrocortison	12091401	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293423	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	K05B20131101	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02	2
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293424	6
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293422	2
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	2
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288282	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300229	1
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	1
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-318727	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300227	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324891	1
Fagron	Hydrocortison	16j26-b04-330339	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334857	5
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04	1
Fagron	Hydrocortison	16272311	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334858	3
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-336435	3
Fagron	Hydrocortison	17351205	1
Fagron	Hydrocortison	17/12-B05-344220	2
Fagron	Hydrocortison	1712-B05-345540	1
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05	1
Fagron	Hydrocortison	17-12B05-342611	1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06	1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321982	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-335656	1
Fagron	Hydrocortison	13341510	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02	2
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285473	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Fagron	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagron	Hydrocortison	11K18-N01	2
Fagron	Hydrocortison	15125-B01-318486	1
Fagron	Hydrocortison	17C13-B06-333045	3
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288283	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02-311696	5
Fagron	Hydrocortison	15I04-B03-315021	1
Fagron	Hydrocortison	17/12-B05-344220	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324944	5
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-313084	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02	1
Fagron	Hydrocortison	18B21-B07-348431	1
Fagron	Hydrocortison	17E10B04335656	1
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05-344220	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-335056	2
Fagron	Hydrocortison	17/12-b05-344220	1
Fagron	Hydrocortison	17e10-b04-335056	1
Fagron	Hydrocortison	12119303	1
Fagron	Hydrocortison	17E-10-B04-334857	1
Fagron	Hydrocortison	PH132	1
Fagron	Hydrocortison	13H08B01285473	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-28571	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300228	1
Fagron	Hydrocortison	17256604	1
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05-34554	1
Fagron	Hydrocortison	18091501	1
Fagron	Hydrocortison	K05M20170702	1
Fagron	Hydrocortison	17G25-B02-340864	1
Fargo/Anzag	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
Fargon	Hydrocortison	17E10-B04-334858	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
fargron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	1
Fiebig	Hydrocortison	16095210	1
Fiebig	Hydrocortison	16095207	1
Fiebig	Hydrocortison	17119402	2
Fiebig	Hydrocortison	17256602	1
Fiebig	Hydrocortison	18091520	1
Fiebig	Hydrocortison	18091525	1
Fiebig	Hydrocortison	18091528	1
Caelo	Hydrocortison	16095203	8
Finteler Apotheke	Hydrocortison	1611016-01	3
Fragon/Sanacorp	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
Gatt-Koller	Hydrocortison	20172187	1
Gatt-Koller	Hydrocortison	1804169	1
gehe	Hydrocortison	16255607	1
Gehe	Hydrocortison	12104304	3
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285471	1
Gehe	Hydrocortison	13069510	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Gehe	Hydrocortison	1206018-01	2
Gehe	Hydrocortison	1405001-01	1
Gehe	Hydrocortison	1509029-01	1
Gehe	Hydrocortison	16272306	1
Gehe	Hydrocortison	17E10-B04-335656	1
Gehe	Hydrocortison	17256604	1
Gehe	Hydrocortison	18324301	2
GEHE	Hydrocortison	16272311	1
GEHE	Hydrocortison	18324301	1
Euro OTC	Hydrocortison	1405001	1
Caelo	Hydrocortison	16095202	11
GEHE 03.05.2014	Hydrocortison	13155605	1
GEHE 14.04.2014	Hydrocortison	13069509	1
Gehe,27.0415	Hydrocortison	14301310	1
Caelo	Hydrocortison	9271205	1
Caelo	Hydrocortison	14301304	2
Caelo	Hydrocortison	1140317	1
Caelo	Hydrocortison	1190218/17256602	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-336436	2
Caelo	Hydrocortison	133341502	1
Kehr	Hydrocortison	16095213	1
Kehr	Hydrocortison	17119407	1
Kehr	Hydrocortison	17256602	1
Klenk	Hydrocortison	12167007	1
L12	Hydrocortison	16H01-B01-326071	2
L12	Hydrocortison	1802009-01	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Hydrocortison	15181004	1
Midas	Hydrocortison	17256602	1
Midas	Hydrocortison	18091519	1
Nachprüfung 2312	Hydrocortison	10282201	1
Noweda	Hydrocortison	12104303	1
Noweda	Hydrocortison	12167001	1
Noweda	Hydrocortison	13155605	1
Noweda	Hydrocortison	16004612	1
Noweda	Hydrocortison	16255608	1
Noweda	Hydrocortison	1611016-01	1
Caelo	Hydrocortison	17526602	1
Euro OTC	Hydrocortison	1505010601	1
Pharmachem/ Anzag	Hydrocortison	18091520	1
Pharmacia&Upjohn/ Phönix	Hydrocortison	13155614	1
Phoenix	Hydrocortison	13341504	1
Phoenix	Hydrocortison	1509029-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Hydrocortison	16095207	1
Caelo	Hydrocortison	16004612/2020317	1
phönix	Hydrocortison	14301306	1
phönix	Hydrocortison	15181013	1
Phönix	Hydrocortison	11119-N03	1
Phönix	Hydrocortison	12167001	2
Phönix	Hydrocortison	12167010	1
Phönix	Hydrocortison	1204037-01	1
Phönix	Hydrocortison	13341504	2
Phönix	Hydrocortison	13341508	1
Phönix	Hydrocortison	1408023-01	1
Phönix	Hydrocortison	1611016-01	2
PHÖNIX	Hydrocortison	17119410	1
Phönix Caesar u. Loretz	Hydrocortison	13225507	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	12104309	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	13341502	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	15181004	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	15021107	1
Caelo	Hydrocortison	15181013	10
Caelo	Hydrocortison	2180917/16255608	1
Euro OTC	Hydrocortison	150902901	1
sana corp	Hydrocortison	13069507	1
sanacorp	Hydrocortison	15181013	1
sanacorp	Hydrocortison	15181012	1
Sanacorp	Hydrocortison	1112030-01	1
Sanacorp	Hydrocortison	13069509	1
Sanacorp	Hydrocortison	13341509	1
Sanacorp	Hydrocortison	42/AKD6	1
Sanacorp	Hydrocortison	16004607	1
Sanacorp	Hydrocortison	1509029-01	1
Sanacorp	Hydrocortison	17256604	1
Caelo	Hydrocortison	39/AKD17	1
Caelo	Hydrocortison	14301306	5
Caelo	Hydrocortison	13341501	7
Upjohn/Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
xxx	Hydrocortison	911Q-01719	2
Caelo	Hydrocortison	13341502	11
Caelo	Hydrocortison		2
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	1
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	1
Fagron	Hydrocortison		1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	2
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	20
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	3
phönix	Hydrocortison		2

- 98 120 Spektren von 678 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 810 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 088
Typ B	0	719	0	111 795
Typ C	0	1533	107	98 120

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 % (> 99,8881 %)	93,4756 % (> 93,2927 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methylcellulose	28,27	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	32,47	—
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	34,04	—
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	38,43	—
Menthol	41,00	—
Estradiolvalerat	43,94	—
Povidon-Iod	51,97	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21293	24020	2,67	43,21
21461	24020	3,58	42,96
21463	21899	2,23	42,19
21899	21899	0,00	41,90
22837	22838	2,29	40,31
22910	22910	0,00	43,26
22928	22910	2,05	43,05
24020	24020	0,00	42,56
22829	22838	6,16	40,56
22838	22838	0,00	38,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrocortisonacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20010-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetat; Hydrocortisonum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrocortisonacetat	7	5	312

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Hydrocortisonacetat	
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Norethisteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortisonace...	13291708	21462	60	20130926
Caelo	Hydrocortisonace...	182780	24392	40	20181210*
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295	40	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295SI	45	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1508029	21889	60	20150902*
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1508029	21889SI	44	20150902*
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1604052	22564	40	20160525*
Fagron	Hydrocortisonace...	15A30-B09-307090	22241	60	20150226
Fagron	Hydrocortisonace...	18H07-B03-356259	24590	40	20180829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 240 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23115SI	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328SI	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	182780	24392SI [†]	32
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052	22564SI [†]	30
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559SI	30
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130SI	21
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011	24789SI	40
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241SI [†]	24
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	24590SI [†]	33

- 112063 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2028 Spektren von 521 *Apo-Ident*-Kunden aus 323 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 311 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238712	25
AHD	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
AHD	Hydrocortisonacetat	13291707	1
AHD 07.03.2017 EK: 5,33	Hydrocortisonacetat	16004407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356903	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	1209003-01	6
Fagron	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
AHD;05,02,15; 12.48EUR	Hydrocortisonacetat	14144805	1
Alliance	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330108	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301402	8
Allianz	Hydrocortisonacetat	17219705	1
AMH Niemann/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238713	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	17086206	2
Anzag	Hydrocortisonacetat	17219702	2
Anzag	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004408	14
Fagron	Hydrocortisonacetat	1112031	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31B07290061	1
Apomix/Noweda	Hydrocortisonacetat	1404017-02	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	123Validierung	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	2712M01718	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086204	1
Caelo/Anzag	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278006	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278008	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1406211718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061207	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008405	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098604	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263915	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008402	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182403	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182404	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182402	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	18011304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182405	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	2612M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110491	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1213M-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330106	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098612	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330102	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182408	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	7051303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330107	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330110	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330104	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330112	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330116	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091307	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330114	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	131553080	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17011402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	25101201	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330113	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155306	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291704	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110516	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2061401	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1403903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291701	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043906	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043902	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043905	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144805	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144804	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043908	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12021502	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144802	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1501035	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301408	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301404	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	28071508	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301403	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067005	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067010	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356902	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	15216204	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	1505008-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430140	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1536902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004406	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	1600406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160629HA	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095406	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24_B01-316480	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238704	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238708	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	24
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238705	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238707	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	1623708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1061704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086203	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086204	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	6101707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	163163055402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219704	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219706	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	18121710	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219705	27
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219709	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	2021803	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1605410	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197085556	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142802	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	6071801	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142805	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142810	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142812	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12121801	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142815	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278003	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358404	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278005	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278010	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095404	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004407	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358403	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043904	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301401	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238709	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142804	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155308	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330105	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	test	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098615	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144806	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155304	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067003	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086212	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20160727Ma2	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142805-H20181115Ma	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142811	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	25(1805010-01)	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061006	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713-20170818Ma2	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356904	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052-01	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	170804HA/1604052-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004405	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086206	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278016	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219708	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086207	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197055662	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144803	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278015	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291711	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086211	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330103	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067013	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278004	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356901	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043907	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155307	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067004	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067006	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095407	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219714	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263916	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	12183403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219702	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278007	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095410	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142803	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155302	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291709	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291705	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391706	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301406	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067011	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238714	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17053185	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	171106HA/17086204	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	181115181	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	180219HA/17219707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219703	17
Fagron	Hydrocortisonacetat	18142806	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219707	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291707	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004403	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043901	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205-20170818Ma3	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144807	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430102	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004402	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095405	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095408	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	Caelo	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086221	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219713	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142808	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278018	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1205034-01	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111-3507411061	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301407	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278014	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155303	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044003	1
Caerol/Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caerol/Noweda	Hydrocortisonacetat	13155303	1
caesar	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	16095404	1
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	18142815	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	15067004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095406	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18142804	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278006	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278004	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278003	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/K	Hydrocortisonacetat	18278015	1
Caesar & Loretz/AHD	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Caesar u Loretz	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Caesar&Loretz GmbH/AHD	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Hydrocortisonacetat	14301405	2
Caesar&Loretz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330103	1
caesar&loretz,PHönix,1...	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Cealo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
Cealo / Noweda	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Cealo/Gehe	Hydrocortisonacetat	16095410	2
Eplus	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Eurho	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	17086212	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
EuRho/Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Euro OT/Anzag	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008-01	47
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900502	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	180501001	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1205034-01	24
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120503401	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-01	12
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-02	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150103501	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	14301406	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052-01	59
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16238707	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2604052-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-02	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021-01	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18050101	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-01	11
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-03	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120900301	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17086204	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-02	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150500801	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	508029-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010-01	21
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-01	13
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1501035-01	11
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-02	5
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16004406	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	HCAZ11004K	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	L68934	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170830HA/1706021-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-03	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17066021-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	12090003-01	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021-0	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	911I-01718	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1502000801	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	EuroOTC	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150802901	1
Euro/ Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Euro/Gehe	Hydrocortisonacetat	1404017-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-01	28
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170602-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18142805	1
Europh-Gehe	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
EuRro/Anzag	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Fagro/Gehe	Hydrocortisonacetat	15A07-B03_306545	1
Fagro/Noweda	Hydrocortisonacetat	18142804	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12K15-N04	6
Fagron	Hydrocortisonacetat	11/01-N05	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13A03-N04	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	13B25-N04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	3613A-01718	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-No2	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-N02	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC130201	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043906	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290061	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	HC0024	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04-294158	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	14I16-B01-300292	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13F25-B05-300290	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13/31-B07-290061	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307133	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307300	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12-317771	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15h24-b01-314236	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	160405201	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-333961	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-350448	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18278005	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B51-333889	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341304	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13155311	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	8563642	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC151101	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15067006	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-335774	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-352228	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05-330083	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	M39171	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321458	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-345375	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-348983	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-357240	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307133	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-316480	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17086211	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	7C10-B01-333961	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-327325	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290062	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19B04345374	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-325093	2
Fiebig	Hydrocortisonacetat	1605410	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	17219702	2
Fiebig	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18142803	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18278010	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18278006	1
Finteler Apotheke	Hydrocortisonacetat	1604052-01	2
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1734/05154415	1
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1802876	1
gehe	Hydrocortisonacetat	17219707	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	18142812	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238712	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238713	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
GEHE	Hydrocortisonacetat	17219703	1
GEHE 03.07.2014	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900501	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	301115	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	166004407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1130317	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142809	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291706	10
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-333962	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-338750	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341843	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238710	13
Hedinger/Gehe	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Hedinger/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Hepart	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142806	14
Ichthyol GmbH/Noweda	Hydrocortisonacetat	17086205	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142807	3
Klenk	Hydrocortisonacetat	14301401	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	18142803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L10	Hydrocortisonacetat	1706021-01	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	170856206	1
L12	Hydrocortisonacetat	1604052-01	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1508029-01	2
Lihua/phönix	Hydrocortisonacetat	K06A20140801M	1
Midas	Hydrocortisonacetat	17219707	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	17219707	2
Noweda 17.07.2015	Hydrocortisonacetat	14301403	1
Noweda/ Pharmacia & Upj...	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Noweda/Apomix	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301405	24
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004404	1
Noweda/Euro	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	160405201	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17086203	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17219709	1
Pharmacia&Upjohn Comp. ...	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182402	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1568/05131813	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15A30-B09	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004403	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Phoenix 14.01.2015 EK: ...	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Phoenix Goettin	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
phönix	Hydrocortisonacetat	15356901	2
phönix	Hydrocortisonacetat	16238708	1
phönix	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12K15-No4	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	AKD8	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	14144804	1
PHÖNIX	Hydrocortisonacetat	17086211	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12330108	1
Phönix/Lihua	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
sanacorp	Hydrocortisonacetat	14301406	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12182404	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12330103	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13155302	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13291704	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	3
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238706	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219704	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	18278006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	18278008	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301904	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043903	11
SanacorpWE:13.02.2017 ...	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	7
Caelo	Hydrocortisonacetat		6
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	20
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	2
	Hydrocortisonacetat	333961	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	1
Nachprüfung	Hydrocortisonacetat		1
xxx	Hydrocortisonacetat		1

- 97 732 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 815 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 240
Typ B	0	446	5	112 063
Typ C	0	1923	105	97 732

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 %)	98,8914 % (> 98,2262 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	94,8225 % (> 94,6746 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	34,45	—
Bacitracin	38,12	—
Hydrocortison	38,43	—
Aescin, wasserlöslich	42,26	—
Glycyrrhizinsäure	42,38	—
Cyanocobalamin	51,60	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21295	21889	4,17	39,69
21462	21889	4,41	39,68
21889	21889	0,00	39,10
22241	21889	3,22	40,35
24392	24392	0,00	39,63
24590	21889	2,84	38,12
22564	22564	0,00	39,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20791-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	8	6	251
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	2	1	1
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	3	2	49

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 5000 / 9000 mPa · s) gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s)	Validierung mit Typ B-Spektren
Hydroxyethylcellulose (15.000 mPa · s)	Validierung mit Typ B-Spektren
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hypromellose 4000	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 5000 / 9000 mPa · s) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	13378506	21365	40	1507205
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	161006	22459	60	20160426*
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	16278705	23710	40	20161014

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylcell...	16278705	23759	40	20161014
Euro OTC	Hydroxyethylcell...	1110024-04	20792	40	20120110
Euro OTC	Hydroxyethylcell...	1804003	24060	40	20180413*
Fagron	Hydroxyethylcell...	13H22-N11	20908	40	20130826
Fagron	Hydroxyethylcell...	16E09-B05-327042	23102	40	20160530
Caelo	Hydroxyethylcell...	171151	23349	40	20170523*
Caelo	Hydroxyethylcell...	190769	24502	40	20190425*
Caelo	Hydroxyethylcell...	03936475	20862	20	20121001
Caelo	Hydroxyethylcell...	14352504	21792	60	AR-15-FG-009318-01
Caelo	Hydroxyethylcell...	16252008	23708	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 089 Spektren aus insgesamt 1899 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 einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	173196	23850	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	190767	24522	40
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.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039	22870	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012	23904	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1907013	24800	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	17115103	23863	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012909	22809	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252003	23584	40

- 112 154 Spektren aus insgesamt 2286 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.

- 1216 Spektren von 439 *Apo-Ident*-Kunden aus 303 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 290 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	1
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-312859	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Alliance Health 27.12.2...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	1
Alliance Healthcare	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	1
Alliance Healthcare/Hed...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	3
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249204	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
apo ident	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
apo-ident	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	1
apo-ident.	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Ashland	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	1
Ashland Ind/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140017-01	1
Ashland Industries/ All...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Ashland Industries/Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	L1891	1
Ashland/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
asland industries	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156902	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	5012I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19011302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186221	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1113E-03301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20031305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019408	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	8051305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	122492014	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249216	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369713	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	25071301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	26071301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153506	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369718	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019402	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1315306	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	31031402	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378508	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19051406	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902001	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019406	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	220914PML02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1337807	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21011502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13041502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378516	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086405	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086403	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100612	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086407	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086503	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100605	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100613	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100604	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100625	13
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19041708	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278702	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19081705	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	27101701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278715	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11121707	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	171101201	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278704	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12031803	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	23041804	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	23061809	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21071802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12091819	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21111812	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319606	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18113101	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12011903	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1731960608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	173119613	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076703	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331244	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319615	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100626	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319603	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18113107	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14256002	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	AKD10	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378510	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319608	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100620	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319602	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	8639291	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378524	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319625	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100603	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319613	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319620	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266316	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378515	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	4512I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369717	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378502	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140317	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213M-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1337808	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378518	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-1	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	16
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100610	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-342018	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319626	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319609	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278718	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100390108639291	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12274720	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	133785	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100622	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	700243-B04-331244	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04-341204	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278714	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076708	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086505	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086408	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086504	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100607	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-350300	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319621	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086507	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100615	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319613	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319621	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319626	1
Caesar/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Castor/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-01	1
Cealo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	2
Defektur	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Ebert & Jacobi 02.08.2016	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081202	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-03	1
EuRho AHC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	1
EuRho Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	1
EuRho Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	5
EuRho/ Noweda 5/19	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
EuRho/GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	1
EuRho/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601703	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406212528	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	17
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1371	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902001	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12175708	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	10
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	35
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1909020-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	34
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-01	15
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504019-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	37
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003901	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160039-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	P0745	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110505401	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13040008-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1500418-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-02	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400802	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603002	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16603001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	20
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	19
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17042014A	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13099020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13072015A	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16060302-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	24
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111024-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	80616-3	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108026-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1105054-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-03	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	41(1907013-01)	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	171101201	6
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	40(1711012-01)	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	180201HC/1610039-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319626	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	41
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902003	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	181102185	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1907013-01	1
Euro/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	4
Euro/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-03	23
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	154018-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1007018-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-03	9
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1613M-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	914E-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	28
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	180400-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	21
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601702	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003902	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	2
Eurp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N12	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14f04-b06-295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04B02293555	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-300224	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-300231	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1404-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14i04-b05-309049	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-312859	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-297846	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28-B10	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28-B10-319028	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331244	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-342018	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17j05-b03-343927	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-343927	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-347890	9
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-354803	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19C04-B08-191454	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-309049	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-352498	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12A09-N06	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16107-b04-331244	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05B05325803	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1373	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05-B05-325803	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02-293558	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086403	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-350300	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14/04-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15E07-B05-316511	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-321320	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04-341204	11
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17j05B03342018	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-315495	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13D26-N11	5
fargon GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-352498	1
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Gatt-Koller	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1802575	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002404	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369718	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	1
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	2
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319608	1
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	3
Gehe 24.06.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17Jo5-B03-343927	1
gepepharm/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603002	1
hedinger	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030	1
Henry Lamotte/ Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Hepart	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	1
Holdermann	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	211112PML01	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249205	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	290114PML01	1
Kehr/ Ashland Industries	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	2
L10	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	1
L12	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100626	1
L30	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13d26-n16	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086405	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	123456	1
Nachprüfung 2797	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1496017-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086506	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05325803	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	150401801	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610036-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04-336431909	1
Phoenix 10.07.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
phoenix 23.11.18	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Phoenix Goettin	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	1
Phonix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15e07b05316511	1
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	2
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
Phönix WE:08.06.2015 ...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18022401	3
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278705	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	53
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	J0696	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086407	1
Sanacorp/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Th. Geyer	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156907	9
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	1804003_01	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095911	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304620	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274710	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182702	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352508	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352510	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199501	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199510	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012909	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252006	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252003	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	4091713	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16091711	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	5121706	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	9041802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022503	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	9061802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	17101801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022507	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	28111805	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	28111804	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	23011901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	19034901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095911	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095905	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022505	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	17184503	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022502	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18113110	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182714	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274702	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	146017-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012909	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	314Q3301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11110024-03	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	130902002	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352504	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13d26-n16	1
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11048105	1
Jenne	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199501	1
L12	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022505	1
L30	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	17184503	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1304008-02	1
PHÖNIX	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022505	1
Rezepturlager - Verläng. ...	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	54/16	1
	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249204	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378506	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278705	14
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	17
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13H22-N11	8
s.Prüfprotokoll	Hydroxyethylcellulose (300 m...		2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-327042	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252008	3

- 98 544 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 832 Chargen von 701 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 089
Typ B	0	360	0	112 054
Typ C	0	1212	4	98 544

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 % (> 99,8881 %)	99,6711 % (> 99,4243 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	58,16	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20791	21792	13,57	55,72
20792	24060	8,90	54,42
20908	24060	11,78	53,26
21365	21365	0,00	56,85
22459	22459	0,00	57,30
23102	24060	4,28	56,77
23710	24060	7,12	55,99
23759	24060	8,62	56,06
24060	24060	0,00	56,38
20862	22459	5,69	56,34
21792	21792	0,00	58,43
23708	21792	2,92	57,89
23349	23349	0,00	61,08
24502	24502	0,00	59,61

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ibuprofen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20205-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ibuprofen	4	2	8

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Ibuprofen	172271	23641	40	20170831*
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	21248	40	1501533
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	23587	40	20141125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ibuprofen	13105108	21321	40
Caelo	Ibuprofen	183003	24557	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ibuprofen	1410025-02	1
Caelo	Ibuprofen	17227101	1
Caelo	Ibuprofen	17227102	1
Caelo	Ibuprofen	17351401	2
Euro OTC	Ibuprofen	9061807	1
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-01	6
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-01	1
GEHE	Ibuprofen	15103011	1
Caelo	Ibuprofen		1
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	6

- 99 739 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 509
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	19	2	99 739

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tetracain Base	43,52	–
Methacholiniumchlorid	45,19	–
Sildenafilcitrat	46,63	–
Tretinoin	57,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23641	23641	0,00	48,32
20774	21248	6,94	54,97
21248	21248	0,00	50,62
23587	21248	5,33	50,52

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Indometacin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20720-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Indometacin	4	2	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1801040	23969	40
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	23715	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Indometacin	1801040-01	1
Euro OTC	Indometacin	1801040-02	2
Euro OTC	Indometacin	1612017-01	2
Euro OTC	Indometacin	2091716	1
Euro OTC	Indometacin	27101709	1
Euro OTC	Indometacin	180104002	1
Euro OTC	Indometacin	1801040-01	6
Euro OTC	Indometacin	1512031-01	9
Euro OTC	Indometacin	180104001	1
Euro OTC	Indometacin	201606272030	1
Euro OTC	Indometacin	1612017-02	3
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	1
Fagron	Indometacin	17I08B06	1
Fagron	Indometacin	18H14-B03-352947	1
Fagron	Indometacin	14I08-B06-343286	1
Gehe	Indometacin	1512031-01	1
Noweda	Indometacin	1801040-01	3
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	2
Fagron	Indometacin		1

- 99 721 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 111 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	38	1	99 721

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,4359 % (> 89,7436 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	43,37	–
Thalidomid	65,24	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20720	20720	0,00	77,38
21327	22981	3,79	78,31
22291	22291	0,00	74,45
22981	22981	0,00	68,99

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Inositol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20420-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Inositol	2	2	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Inositol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Inositol	L1507021-01	22797	40
Fagron	Inositol	18A03-B04-344527	23999	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Inositol	L1609025-01	1
Euro OTC	Inositol	130400901	1
Euro OTC	Inositol	1609025-01	1
Euro OTC	Inositol	1304009-01	1
Fagron	Inositol	L13090200	1

- 99 755 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	5	0	99 755

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Inositol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	30,54	–
Xylitol	38,25	–
Levothyroxin-Natrium	57,92	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Inositol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21280	23406	3,96	26,45
23405	23406	1,91	26,91
23406	23406	0,00	26,77

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Iodoform
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20094-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Iodoform	4	3	104

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Iodoform	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*
Fagron	Iodoform	12L11-B41	21278	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Iodoform	170860	23652	30
Caelo	Iodoform	180919	24012	40
Caelo	Iodoform	182495	24380	40

- 112 404 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 313 Spektren von 138 *Apo-Ident*-Kunden aus 107 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	14230001	6
Caelo	Iodoform	12150908	4
Caelo	Iodoform	3041407	1
Caelo	Iodoform	12070102	2
Caelo	Iodoform	12070602	3
Caelo	Iodoform	12150903	1
Caelo	Iodoform	12070606	2
Caelo	Iodoform	21051305	1
Caelo	Iodoform	12070407	1
Caelo	Iodoform	12070601	4
Caelo	Iodoform	12283201	3
Caelo	Iodoform	12283303	2
Caelo	Iodoform	12283304	1
Caelo	Iodoform	14077606	2
Caelo	Iodoform	14229507	3
Caelo	Iodoform	14229504	1
Caelo	Iodoform	14230002	3
Caelo	Iodoform	28011503	1
Caelo	Iodoform	15276002	4
Caelo	Iodoform	15276104	4
Caelo	Iodoform	1576103	1
Caelo	Iodoform	15276108	2
Caelo	Iodoform	15276111	5
Caelo	Iodoform	1527104	1
Caelo	Iodoform	10320407	1
Caelo	Iodoform	16012205	2
Caelo	Iodoform	23021715	1
Caelo	Iodoform	16012202	2
Caelo	Iodoform	16012207	4
Caelo	Iodoform	16012210	5
Caelo	Iodoform	16012309	4
Caelo	Iodoform	12070105	1
Caelo	Iodoform	17086005	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	17086001	1
Caelo	Iodoform	17086004	5
Caelo	Iodoform	18041821	1
Caelo	Iodoform	18091905	6
Caelo	Iodoform	18091807	1
Caelo	Iodoform	18091909	1
Caelo	Iodoform	17086008	3
Caelo	Iodoform	14230006	4
Caelo	Iodoform	16012201	5
Caelo	Iodoform	12283307	1
Caelo	Iodoform	18249502	1
Caelo	Iodoform	12150910	5
Caelo	Iodoform	14229508	2
Caelo	Iodoform	12070303	2
Caelo	Iodoform	12150907	1
Caelo	Iodoform	12150905	3
Caelo	Iodoform	14230304	2
Caelo	Iodoform	18091804	3
Caelo	Iodoform	46(18091805)	1
Caelo	Iodoform	47(18091905)	1
Caelo	Iodoform	49(18091911)	1
Caelo	Iodoform	18091801	1
Caelo	Iodoform	17086012	1
Caelo	Iodoform	14077702	7
Caelo	Iodoform	15276109	1
Caelo	Iodoform	16012206	5
Caelo	Iodoform	19113201	1
Caelo	Iodoform	17086003	1
Caelo	Iodoform	12070605	1
Caelo	Iodoform	12070608	3
Caelo	Iodoform	12283202	5
Caelo	Iodoform	14077603	2
Caelo	Iodoform	14077601	1
Caelo	Iodoform	14230305	7
Caelo	Iodoform	15276101	5
Caelo	Iodoform	1010316	1
Caelo	Iodoform	17086002	2
Caelo	Iodoform	48(18091905)	1
Caelo	Iodoform	14230007	3
Caelo	Iodoform	14230003	1
Caelo	Iodoform	14230008	3
Caelo	Iodoform	14230306	5
Caelo	Iodoform	1527611	1
Caelo	Iodoform	16012204	5
Caelo	Iodoform	12070502	1
Caelo	Iodoform	12150902	6
Caelo	Iodoform	15276103	5
Caelo	Iodoform	15276107	1
Caelo	Iodoform	16012305	5
Caelo	Iodoform	14077602	1
Caelo	Iodoform	15276102	5
Caelo	Iodoform	15276105	6
Caelo	Iodoform	15276113	1
Caelo	Iodoform	18091806	5
Caelo	Iodoform	14077607	1
Caelo	Iodoform	14230308	6
Caelo	Iodoform	16012306	6
Caelo	Iodoform	16012308	3
Caelo	Iodoform	18091802	4
Caelo	Iodoform	18091805	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	18091906	1
Caelo	Iodoform	14230302	2
Caelo	Iodoform	15276001	3
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	12150907	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	18249502	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Iodoform	12070501	3
Caesar u.Loretz	Iodoform	16012209	2
Euro OTC	Iodoform	14229504	2
Fagron	Iodoform	12E30-N01	2
Fagron	Iodoform	12L11-B41-290055	1
Fagron	Iodoform	14D09-B14-293029	1
Fagron	Iodoform	14229508	1
Fagron	Iodoform	16012302	1
Fagron	Iodoform	18091803	1
Fiebig	Iodoform	16012206	1
fragon	Iodoform	12283303	1
Gehe	Iodoform	14230008	1
GEHE	Iodoform	17086003	1
GEHE	Iodoform	17086002	1
Midas	Iodoform	16012306	1
Noweda	Iodoform	10320402	1
Noweda	Iodoform	12070407	1
Phoenix	Iodoform	12070601	1
Caelo	Iodoform	17086006	10
Sanacorp	Iodoform	17086005	1
Caelo	Iodoform	12070501	1
Caelo	Iodoform	16012302	4
Caelo	Iodoform	12283206	3
Fagron	Iodoform	12L11-B41	1

- 99 447 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 020 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Iodoform* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 469
Typ B	0	110	0	112 404
Typ C	0	308	5	99 447

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 % (> 99,8881 %)	98,4026 % (> 97,4441 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	97,45	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24710	24710	0,00	97,47
21278	24710	7,25	99,48
21297	24710	8,84	101,93
23192	23192	0,00	95,92
23407	24710	6,04	98,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ipratropiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20911-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ipratropiumbromid	2	3	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 589 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	14B05-B16-294566	1

- 99 759 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 589
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	1	0	99 759

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 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8894 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fluocinolonacetamid, mikronisiert	46,17	—
Procainhydrochlorid	48,39	—
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	52,66	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	61,24
21272	20911	1,68	60,29

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isoleucin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21045-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isoleucin; Isoleucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Isoleucin	4	7	10

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Isoleucin	1604057	22566	40	20160601*
Euro OTC	Isoleucin	1704022	23386	40	20170612*
Fagron	Isoleucin	13E02-B01-286930	21045	40	1403154
Fagron	Isoleucin	13E02-B01	21332	40	20130621

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Isoleucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Isoleucin	L1211010-02	21535	60
Euro OTC	Isoleucin	1611007	22869	40
Euro OTC	Isoleucin	1708027	23702	40
Euro OTC	Isoleucin	1711034	23869	40
Euro OTC	Isoleucin	1803019	24080	40
Euro OTC	Isoleucin	1805013	24115	40
Euro OTC	Isoleucin	1901010	24515	40
Euro OTC	Isoleucin	L1211010-02	21581	60

- 112 154 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Isoleucin	1708027-01	1
Euro OTC	Isoleucin	1704022-01	1
Euro OTC	Isoleucin	1901010-01	1
Fagro WE:19.05.16 EK:64...	Isoleucin	15A14-B09-314881	1
Fagron	Isoleucin	13A22-N03	1
Fagron	Isoleucin	12080167	1
Fagron	Isoleucin	16H24-B03-331739	1
Fagron	Isoleucin	17H14-B04-339008	2
Sanacorp	Isoleucin	17H14-B04-339008	1
Fagron	Isoleucin	14D08-B02-296089	2
Synop WE:18.12.17 E.K:...	Isoleucin	17H14-B04-339009	1
Fagron	Isoleucin	13E02-B01-286930	1

- 99 746 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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 *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	108 509
Typ B	0	358	2	112 154
Typ C	0	14	0	99 746

Die Substanz/Substanzgruppe *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 %)	99,4444 % (> 98,6111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Leucin	28,38	—
Levocarnitin	42,14	—
Valin	46,04	—
Xylometazolinhydrochlorid	51,22	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	38,63
21332	22566	3,90	37,29
22566	22566	0,00	33,28
23386	23386	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isosorbiddinitrat 40%
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20213-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Isosorbiddinitrat 40%	4	1	131

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 480 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	22762	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 422 Spektren von 183 *Apo-Ident*-Kunden aus 152 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 131 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01348859	1
AHD 09.03.2015	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
Allianz Healthcare 17.0. . .	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	1
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	2
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01315217	1
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	7
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	3
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13/26-N18	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03294281	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510b1320782	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10b01-328132	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-328132	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-347885	4
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	701319-0003	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-315217	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D-09-B03-300234	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	149168	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	4
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
ebe a	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
Ebert-Jacobi	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01325474	1
Fagro/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11117-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-325475	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328132	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-328132	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-339448	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339448	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-b01-339448	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1309210009	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11I17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9101205	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10D29-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2413Q03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13d15-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-No5	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9E05-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	391311-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14N02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10C19-N01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12k14-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	101652	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12f08-n04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03_294282	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282Eber	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	14
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14-D09-B03-300234	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	testxx	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	8564340	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B3-308419	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	7013190003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14d09-b03-313566	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03_308419	1
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%	14D09-B03-305633	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	160629I	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-318522	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	149168	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N040234/1300	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-325475	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15110-B01-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	25021711	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-328132	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	151-b01-328132	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-331287	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-331287	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331286	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-335071	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15110-B01-331286	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	193469	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335071	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-346333	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-348859	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	11
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-350469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01_350469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1934469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01359579	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358241	10
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01358242	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18-18-b01-358242	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1818b01359178	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359177	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03300235	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320782	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358247	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C-B01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-29481	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331287	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320081	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2114M3516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	517I-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17V29-B01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10029-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	P11008	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347248	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3413U03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-0003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13I26-N18	10
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	14
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-353161	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18_B01_358247	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	X12010	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1216M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-310081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B10-331286	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-801-347885	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348860	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-352558	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3211U-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	4314U-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3115M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01339447	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-325474	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	1
Fagron/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	1
Fiebig 23.05.13 ek: 10,...	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	1
Frago/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Frago/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	1
GEHE	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01328577	1
Ichthyol-Gesellschaft	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
L12	Isosorbiddinitrat 40%	149168	1
L12	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-331286	2
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	3
Phönix	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348860	1
Wepa	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%		1
	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-348859	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%		4
VDI 28.10.14 10,32 euro	Isosorbiddinitrat 40%		1

- 99 338 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 974 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 480
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	419	3	99 338

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,2891 % (> 98,5782 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fructose	42,78	—
Levothyroxin-Natrium	42,83	—
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	48,03	—
Calciumglycerophosphat	49,36	—
Magnesiumcitrat	52,14	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	8,42	21,94
21347	23200	5,39	22,55
23200	23200	0,00	23,17
23598	23200	5,00	23,16
24057	23200	8,49	23,74

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isoxsuprinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	22640-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Isoxsuprinhydrochlorid	5	1	0

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Isoxsuprinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
Caelo	Isoxsuprinhydroc...	16177001	22735	40	20160818
Caelo	Isoxsuprinhydroc...	181078	24252	40	20180719*
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc...	1503008-01	22659	40	20150430
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc...	1905019	24920	40	20191128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	190117	24547	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoxsuprinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 469
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fampridin	30,53	—
Eosin gelblich	47,22	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	48,96	—
Levothyroxin-Natrium	51,22	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22659	22640	2,40	45,03
22735	22640	2,24	45,30
24252	24252	0,00	46,23
24920	24920	0,00	41,73
22640	22640	0,00	44,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumcitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20021-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumcitrat	6	10	105

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Kaliumcitrat	
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumhydrogentartrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbit	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476	60	20160602*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936	60	20151013*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017	22921	40	20161207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	170929	23290	40
Caelo	Kaliumcitrat	180385	24046	40
Caelo	Kaliumcitrat	191804	24736	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040	22521	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041	22676	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024	23428	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1803003	24084	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1807034	24160	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1902027	24485	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1907016	24785	40

- 112114 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 266 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 109 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 105 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Kaliumcitrat	KNC0196J15	4
Caelo	Kaliumcitrat	15435710	5
Alliance	Kaliumcitrat	1611017-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135309	2
Caelo	Kaliumcitrat	1215309	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138105	6
Caelo	Kaliumcitrat	14138107	1
Caelo	Kaliumcitrat	3456	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	5555	1
Caelo	Kaliumcitrat	1112008-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	11102201	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135303	2
Caelo	Kaliumcitrat	12299201	5
Caelo	Kaliumcitrat	12299203	4
Caelo	Kaliumcitrat	13080602	8
Caelo	Kaliumcitrat	71730128	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299202	1
Caelo	Kaliumcitrat	13080603	1
Caelo	Kaliumcitrat	411025-1-P	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730367	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317603	2
Caelo	Kaliumcitrat	28021402	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135908	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317602	2
Caelo	Kaliumcitrat	12334	1
Caelo	Kaliumcitrat	123Testmessung	1
Caelo	Kaliumcitrat	123Test	3
Caelo	Kaliumcitrat	17061402	1
Caelo	Kaliumcitrat	123test	2
Caelo	Kaliumcitrat	5021509	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138119	1
Caelo	Kaliumcitrat	189645	1
Caelo	Kaliumcitrat	15123102	2
Caelo	Kaliumcitrat	15148701	7
Caelo	Kaliumcitrat	12345678	1
Caelo	Kaliumcitrat	123654879	1
Caelo	Kaliumcitrat	12648	1
Caelo	Kaliumcitrat	12456	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435701	6
Caelo	Kaliumcitrat	151231	1
Caelo	Kaliumcitrat	12345	1
Caelo	Kaliumcitrat	154357	3
Caelo	Kaliumcitrat	16113003	1
Caelo	Kaliumcitrat	232262310107	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113006	4
Caelo	Kaliumcitrat	16113007	1
Caelo	Kaliumcitrat	17092904	2
Caelo	Kaliumcitrat	18007603	1
Caelo	Kaliumcitrat	18038506	3
Caelo	Kaliumcitrat	18038502	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113012	3
Caelo	Kaliumcitrat	11320201	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148706	9
Caelo	Kaliumcitrat	9259107	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135302	6
Caelo	Kaliumcitrat	154357025	1
Caelo	Kaliumcitrat	2114M1737	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148707	4
Caelo	Kaliumcitrat	9259120	1
Caelo	Kaliumcitrat	1234	4
Caelo	Kaliumcitrat	3012Q-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135907	5
Caelo	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317604	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113002	2
Caelo	Kaliumcitrat	15435702	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135311	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135904	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	16113008	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138118	2
Caelo	Kaliumcitrat	15148702	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435709	2
Caelo	Kaliumcitrat	15434709	1
Caelo	Kaliumcitrat	gfte	1
Caelo	Kaliumcitrat	3112M01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135902	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317613	2
Caelo	Kaliumcitrat	15158706	1
Caelo	Kaliumcitrat	1543702	1
EuRho/Phönix	Kaliumcitrat	1311036-01	1
Euro OT/Phönix	Kaliumcitrat	3036325	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	22101303	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040-01	12
Euro OTC	Kaliumcitrat	160601-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604101	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1306032-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024-01	5
Euro OTC	Kaliumcitrat	16113012	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1807034-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1406025-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017-01	5
Euro OTC	Kaliumcitrat	1311036-01	9
Euro OTC	Kaliumcitrat	1410014-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1504024-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044-01	5
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041-01	4
Fagron	Kaliumcitrat	1234567	1
Fagron	Kaliumcitrat	123456	6
Gatt-Koller	Kaliumcitrat	1800758	1
ghfgh	Kaliumcitrat	3654645	1
Gutenberg-Apotheke	Kaliumcitrat	13135907	1
L12	Kaliumcitrat	15435709	1
Labor	Kaliumcitrat	1234	2
lohmann	Kaliumcitrat	1051470	1
Nachprüfung	Kaliumcitrat	111112	1
Nachprüfung	Kaliumcitrat	123456	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1915A-01737	1
Phoenix	Kaliumcitrat	1326PLV-1739	1
Phoenix	Kaliumcitrat	15148708	1
Phoenix 08.07.2014	Kaliumcitrat	13317624	1
Phoenix Goettin	Kaliumcitrat	13317613	1
Phönix	Kaliumcitrat	1211006-01	2
Phönix	Kaliumcitrat	15123103	1
Sanacorb	Kaliumcitrat	12135311	2
Sanacorp	Kaliumcitrat	160604101	1
Sanacorp/ euRho	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Caelo	Kaliumcitrat		8
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	3
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	2
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	4
Fagron	Kaliumcitrat		1
Hiperscan	Kaliumcitrat		1
HiperScan	Kaliumcitrat		1
Testsubstanz	Kaliumcitrat		1

- 99 494 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 028 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 349
Typ B	0	400	0	112 114
Typ C	0	266	0	99 494

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 97,7444 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ribavirin	41,35	—
Levothyroxin-Natrium	46,89	—
Neomycinsulfat	52,72	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21775	22476	3,12	49,42
21936	21936	0,00	46,81
22476	22476	0,00	49,72
21452	22476	4,27	49,42
22921	22921	0,00	49,56
20655	22476	3,74	49,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20509-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumhydrogentartrat	4	2	21

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Kaliumhydrogentartrat	
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065604	23414	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065603	23709	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20644	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20645	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bären Apotheke	Kaliumhydrogentartrat	15354613	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354601	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127417	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345807	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17061303	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030006	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	23062015A	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081010	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354604	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	1534609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354613	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354614	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133114	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081005	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081008	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133104	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	160514b	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	90573259	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133120	2
Gehe	Kaliumhydrogentartrat	11345808	1
Lamotte/Phönix	Kaliumhydrogentartrat	17065602	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	14115208	1
phönix	Kaliumhydrogentartrat	15354604	1
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	14115208	3
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1

- 99 726 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 509
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	33	1	99 726

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 % (> 99,8881 %)	97,0588 % (> 88,2353 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	58,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,91	55,16
23193	24763	2,72	56,18
23285	23285	0,00	56,71
24763	24763	0,00	56,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20782-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	3	2	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	
Kaliumsorbitat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	15375607	23207	40
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	172577	23824	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	15375601	12
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	17257701	3

- 99745 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	15	0	99 745

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	44,04	–
Fructose	47,28	–
Natriumtetraborat	49,10	–
Tannin	50,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20782	20998	4,57	47,37
20998	20998	0,00	47,46
21801	20998	7,71	46,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumsorbat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20020-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumsorbat	6	8	129

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Kaliumsorbat	
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumhydrogentartrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumorotat	Validierung mit Typ B-Spektren
Kaliumtartrat-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Kaliumsorbat	163266	23059	40	20170105*
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	23585	30	20170711
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892	60	20150902*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013	22786	40	20160819*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1907023	24764	40	20190802*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 108 399 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	171700	23638	40
Caelo	Kaliumsorbat	173451	23830	40
Caelo	Kaliumsorbat	181650	24224	40
Caelo	Kaliumsorbat	191072	24539	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1703034	23176	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710015	23772	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1805029	24126	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1901020	24464	40

- 112 194 Spektren aus insgesamt 2287 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 739 Spektren von 403 *Apo-Ident*-Kunden aus 134 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 129 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Kaliumsorbat	13065216	1
AHD	Kaliumsorbat	17345116	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	15382115	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	13065205	12
Alliance Healthcare	Kaliumsorbat	15382115	1
Allianz	Kaliumsorbat	17170006	1
Anzag	Kaliumsorbat	12211107	1
Anzag	Kaliumsorbat	15382114	2
Anzag 12.01.15	Kaliumsorbat	13224611	1
Caelo	Kaliumsorbat	11261304	2
Apomix/Noweda	Kaliumsorbat	13224611	1
Bombastus	Kaliumsorbat	14380632	1
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	1
Caelo	Kaliumsorbat	12345	1
Caelo	Kaliumsorbat	1205999	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211101	8
Caelo	Kaliumsorbat	3512M-01748	1
Caelo	Kaliumsorbat	20021112-2	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211107	15
Caelo	Kaliumsorbat	12059914	2
Caelo	Kaliumsorbat	12211102	4
Caelo	Kaliumsorbat	91623299	2
Caelo	Kaliumsorbat	13065204	11
Caelo	Kaliumsorbat	12211108	2
Caelo	Kaliumsorbat	12211121	4
Caelo	Kaliumsorbat	K-010213-1	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065217	11
Caelo	Kaliumsorbat	12059902	1
Caelo	Kaliumsorbat	200613K1	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065211	1
Caelo	Kaliumsorbat	2041402	1
Caelo	Kaliumsorbat	11192305	3
Caelo	Kaliumsorbat	13065222	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224608	2
Caelo	Kaliumsorbat	13111409	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224610	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380607	4
Caelo	Kaliumsorbat	14380606	8
Caelo	Kaliumsorbat	1438060	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380612	2
Caelo	Kaliumsorbat	15248203	3
Caelo	Kaliumsorbat	14380613	1
Caelo	Kaliumsorbat	111033102	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380633	15
Caelo	Kaliumsorbat	143806	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380635	7
Caelo	Kaliumsorbat	16156505	1
Caelo	Kaliumsorbat	16326607	15
Caelo	Kaliumsorbat	14380618	1
Caelo	Kaliumsorbat	16326602	2
Caelo	Kaliumsorbat	16326608	15
Caelo	Kaliumsorbat	14380631	1
Caelo	Kaliumsorbat	27101705	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170005	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170006	7
Caelo	Kaliumsorbat	16326615	1
Caelo	Kaliumsorbat	90318101	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345105	1
Caelo	Kaliumsorbat	9061806	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345104	21
Caelo	Kaliumsorbat	7111805	1
Caelo	Kaliumsorbat	18165006	9
Caelo	Kaliumsorbat	17170018	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbit	14380601	18
Caelo	Kaliumsorbit	17170013	18
Caelo	Kaliumsorbit	17170007-20171106Ma1	1
Caelo	Kaliumsorbit	17170012	2
Caelo	Kaliumsorbit	15248205	11
Caelo	Kaliumsorbit	1816510	1
Caelo	Kaliumsorbit	12059905	2
Caelo	Kaliumsorbit	15382115	7
Caelo	Kaliumsorbit	1608013-01	1
Caelo	Kaliumsorbit	1312024-01	2
Caelo	Kaliumsorbit	17170017	9
Caelo	Kaliumsorbit	18165014	1
Caelo	Kaliumsorbit	12059908	2
Caelo	Kaliumsorbit	14380621	10
Caelo	Kaliumsorbit	14380632	18
Caelo	Kaliumsorbit	16326606	12
Caelo	Kaliumsorbit	16326609	13
Caelo	Kaliumsorbit	17170014	18
Caelo	Kaliumsorbit	13065216	11
Caelo	Kaliumsorbit	13224611	11
Caelo	Kaliumsorbit	15382103	1
Caelo	Kaliumsorbit	13277804	1
Caelo	Kaliumsorbit	12211123	1
Caelo	Kaliumsorbit	15382114	9
Caelo	Kaliumsorbit	912331023	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380627	8
Caelo	Kaliumsorbit	18165015	1
Caelo	Kaliumsorbit	18165010	13
Caelo	Kaliumsorbit	14140007	1
Caelo	Kaliumsorbit	10199505	1
Caelo	Kaliumsorbit	10012210	1
Caelo	Kaliumsorbit	14192605	2
Caelo	Kaliumsorbit	15382105	14
Caelo	Kaliumsorbit	14380620	6
Caelo	Kaliumsorbit	15382106	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380602	2
Caelo	Kaliumsorbit	17345103	16
Caelo	Kaliumsorbit	9305601	2
Caelo	Kaliumsorbit	13224612	18
Caelo	Kaliumsorbit	14380610	12
Caelo	Kaliumsorbit	15248204	17
Caelo	Kaliumsorbit	17170007	15
Caelo	Kaliumsorbit	1112331024	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380622	9
Caelo	Kaliumsorbit	17345116	15
Caelo	Kaliumsorbit	317331021	1
Caelo	Kaliumsorbit	12059909	4
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbit	11261303	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbit	14380627	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbit	17170006	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbit	17345103	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbit	18165010	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Kaliumsorbit	13065217	2
Caesar & Loretz/Noweda	Kaliumsorbit	14380621	1
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbit	14380622	1
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbit	17170014	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Kaliumsorbit	14380607	1
Caesar/Lorenz	Kaliumsorbit	13065204	1
canea, gehe	Kaliumsorbit	13065215	1
cealo	Kaliumsorbit	16326607	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo	Kaliumsorbat	1710013	1
Cealo/ Noweda	Kaliumsorbat	17345103	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025-01	7
Euro OTC	Kaliumsorbat	1312024-01	3
Euro OTC	Kaliumsorbat	14380622	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013-01	4
Euro OTC	Kaliumsorbat	17170013	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-02	2
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	216331021	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710012-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	111103802	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	180529-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	13224612	1
Fagron	Kaliumsorbat	1114331022	1
Fagron	Kaliumsorbat	3912A-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	4314U-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	3115M-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	17170013	2
Fagron	Kaliumsorbat	13065217	1
Fresenius	Kaliumsorbat	220214221	1
gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Gehe	Kaliumsorbat	11261304	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065205	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065216	1
Gehe	Kaliumsorbat	14380632	1
Gehe	Kaliumsorbat	16326606	1
Gehe	Kaliumsorbat	17170013	1
GEHE	Kaliumsorbat	17170008	1
Gehe / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Ichthyol/Noweda	Kaliumsorbat	13224604	1
Jenne	Kaliumsorbat	17170007	1
Kehr	Kaliumsorbat	16326607	1
Kehr	Kaliumsorbat	18165006	1
Kehr/Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	1
Noweda	Kaliumsorbat	12211101	1
Noweda	Kaliumsorbat	13065222	1
Noweda	Kaliumsorbat	15382115	1
Noweda	Kaliumsorbat	16326606	1
Noweda / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170002	4
p&m cosmetics/gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Phoenix	Kaliumsorbat	1397235	1
Phoenix	Kaliumsorbat	14380627	1
Phoenix	Kaliumsorbat	216331021	1
Phoenix	Kaliumsorbat	17170017	1
phönix	Kaliumsorbat	14380632	1
phönix	Kaliumsorbat	16326608	1
Phönix	Kaliumsorbat	16326607	1
Phönix	Kaliumsorbat	17345116	1
Fagron	Kaliumsorbat	14380622	1
Phönix/Spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	1
sana	Kaliumsorbat	13224612	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	12211101	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	13065217	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	13224611	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	14380610	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	17170007	1
Bombastus	Kaliumsorbat	1117331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	AKD10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
siehe WE-Prüfprotokoll	Kaliumsorbat	61/11	1
Sonnenberg-Apotheke	Kaliumsorbat	13224604	1
spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	1
spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
spinnrad	Kaliumsorbat	2233102	1
spinnrad	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	312331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	111033102	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	912331023	4
Spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	3
Spinnrad	Kaliumsorbat	214331021	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	315331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	815331022	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	616331022	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	3
Spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	2
Spinnrad - Noweda	Kaliumsorbat	315331021	1
Spinnrad / Gehe	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad / Gehe	Kaliumsorbat	317331021	1
spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	111033102	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	912331023	2
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	1114331022	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	214331021	1
Spinnrad GmbH / Noweda ...	Kaliumsorbat	1117331022	1
spinnrad/gehe	Kaliumsorbat	216331021	1
Spinnrad/Gehe	Kaliumsorbat	315331021	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	1117331022	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad/Sannacorp	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinrad/Phönix	Kaliumsorbat	218331021	1
WE: über Eyach 5g/2,87E...	Kaliumsorbat	14380601	1
	Kaliumsorbat	10012203	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	14
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	16
	Kaliumsorbat	17170017	1
Caelo	Kaliumsorbat		1
s.Prüfprotokoll	Kaliumsorbat		1
	Kaliumsorbat		1

- 99 021 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 997 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumsorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	108 399
Typ B	0	320	0	112 194
Typ C	0	666	73	99 021

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 % (> 99,8881 %)	90,1218 % (> 89,7158 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiol-Hemihydrat	55,57	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24764	24764	0,00	52,42
21444	21892	9,75	53,93
21892	21892	0,00	52,95
22786	22786	0,00	52,85
23059	23059	0,00	61,39
23585	23059	8,16	58,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumtartrat-Hemihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20999-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumtartrat-Hemihydrat	3	2	11

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Kaliumtartrat-Hemihydrat	
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbitat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331101	20999	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	182203	24248	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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	24061705	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167703	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176002	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176007	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	19051804	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176004	1

- 99 748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	76	4	112 434
Typ C	0	12	0	99 748

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 % (> 99,9893 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glucose-Monohydrat	38,53	–
Lactose-Monohydrat	46,97	–
Levothyroxin-Natrium	59,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	49,04
21812	22462	2,06	46,09
21440	22462	1,92	46,08

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketaminhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20278-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ketaminhydrochlorid	3	2	18

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Ketaminhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	21044	40	8931
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	21779	60	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-311706	22533	40	20140926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	23201	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	23941	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	182513P	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-303165	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	5
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-332957	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-334370	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	173017P	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-356831	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-347995	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-358396	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-309852	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-328264	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-3533344	1
Gatt-Koller	Ketaminhydrochlorid	1803056	1
GEHE 27.05.2014	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-311706	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	292414P	1
phönix	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-311706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	1

- 99 735 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	22	3	99 735

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	88,0000 % (> 76,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Omeprazol	42,37	—
Tetracainhydrochlorid	44,74	—
Diltiazemhydrochlorid	55,62	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,94	65,74
21044	21044	0,00	65,24
21779	21044	2,52	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketoconazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20688-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ketoconazol	5	1	47

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514	60	20130613
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515	60	20130613
Caelo	Ketoconazol	153477	24028	40	20151113*
Fagron	Ketoconazol	12A16-N06	20699	40	20120123
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-322982	23183	40	20160210

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 399 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	23917	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 58 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ANZAG 23.07.14	Ketoconazol	13h09-n07	1
Caelo	Ketoconazol	11070022	1
Caelo	Ketoconazol	12300406	1
Caelo	Ketoconazol	13399404	8
Caelo	Ketoconazol	14350427	2
Caelo	Ketoconazol	14350437	5
Caelo	Ketoconazol	14k04-b06-309671	1
Caelo	Ketoconazol	18007011	2
Caelo	Ketoconazol	13399412	1
Caelo	Ketoconazol	18007015	1
Caelo	Ketoconazol	13179601	1
Caelo	Ketoconazol	13399408	6
Caelo	Ketoconazol	14350408	1
Caelo	Ketoconazol	18007003	3
Caelo	Ketoconazol	18007020	2
Caelo	Ketoconazol	14350416	3
Caelo	Ketoconazol	13179606	3
Caelo	Ketoconazol	14350419	1
Caelo	Ketoconazol	14350429	3
Caelo	Ketoconazol	19096601	1
Caelo	Ketoconazol	14350434	1
Caelo	Ketoconazol	14350436	2
Caelo	Ketoconazol	15347701	8
Caelo	Ketoconazol	53317046	2
Caelo	Ketoconazol	14350421	1
Caelo	Ketoconazol	14350422	3
Caelo	Ketoconazol	14350420	2
Caelo	Ketoconazol	14350442	3
Caeolo /Gehe	Ketoconazol	14350408	1
E Plus	Ketoconazol	14350429	1
Fagron	Ketoconazol	5015E-02866	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Fagron	Ketoconazol	13J23-N04	1
Fagron	Ketoconazol	13179613	1
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-297637	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-293736	3
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-312063	1
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-316596	1
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-327490	1
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-335467	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-344222	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-353376	1
Fagron	Ketoconazol	13H09-N07	1
Fagron	Ketoconazol	14K04-B06-309671	2
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	1
Fiebig	Ketoconazol	14350437	1
Fiebig	Ketoconazol	19096601	1
Gehe	Ketoconazol	11070019	1
Caelo	Ketoconazol	12300407	2
Phönix	Ketoconazol	12171018	1
Phönix	Ketoconazol	13179602	3
Caelo	Ketoconazol	11070001	1
Caelo	Ketoconazol	13179612	2

- 99 658 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 077 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 399
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	102	0	99 658

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	45,46	—
Indometacin	66,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	74,05
20699	24028	5,31	75,88
21514	24028	8,20	75,63
21515	24028	8,87	75,62
23183	24028	8,85	74,53
24028	24028	0,00	75,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kolophonium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20627-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kolophonium	5	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kolophonium	173014	23794	40
Caelo	Kolophonium	173014	24052	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kolophonium	15186807	5
Fagron	Kolophonium	15186807	3

- 99 752 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	0	80	112 434
Typ C	0	8	0	99 752

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 % (> 99,9893 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cannabidiol	35,53	—
Estriol	35,92	—
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	39,98	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	44,84	—
Ofloxacin	45,58	—
Finasterid (Form III)	48,24	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24745	24745	0,00	53,07
21971	21971	0,00	33,54
21782	21782	0,00	71,80
22588	22588	0,00	45,58
24753	24753	0,00	38,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lactose-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20029-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lactose-Monohydrat	5	5	380

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21527	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21528	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21529	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460	60	20160321*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935	60	20151013*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025	22701	40	20160628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 279 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	22584	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	173360	23828	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019	23141	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002	23962	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008	24415	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1128 Spektren von 290 *Apo-Ident*-Kunden aus 384 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 381 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D.	Lactose-Monohydrat	12336801	1
AHD	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291114	1
Alliance Healthcare	Lactose-Monohydrat	10195101	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198001	8
Alte Apotheke	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Anzag	Lactose-Monohydrat	12139915	5
Anzag / Noweda	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Anzag 29.11.12 ek:7,51	Lactose-Monohydrat	12139914	1
Anzag/Fragon	Lactose-Monohydrat	1005SLP	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120614	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120808	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	121119	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130115	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130729	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130911	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130925	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131023	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131112	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131127	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131218	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140113	3
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140206	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140310	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140220	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140630	1
Bahnhofsapotheke	Lactose-Monohydrat	140401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bären Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231206	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275194/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	272680/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275225/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	274926	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	283992	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282648	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282696/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	284321/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286697/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288015/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	285087/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288927	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	289238	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	291464	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294184/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294897/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295011/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293918/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306147	3
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293289	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	300657	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3020165	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	304755	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	303658	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	2932880	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295715	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293970	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293649	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295476	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295714	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293074	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292996	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292995	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286710	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286354	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292983	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294154	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293290	1
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
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306651/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307573/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306989	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307543	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307741	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3077410	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
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309508	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308438	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309351	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309413/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310912/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311362/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310082/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905/0	1
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
Caelo	Lactose-Monohydrat	7111402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11079002	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219216	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021518	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	30101201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1106022-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2901312210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11014714	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139920	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C005	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336801	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336815	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	s-100513-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1071302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104902	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	13081302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	6091301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104910	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	24011405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8021401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	20021411	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7031402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12399107	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12041401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	9051401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025604	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	140612	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	26071401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3091405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1402504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025620	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	23101404	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140305	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	3121406	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025619	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	3031501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333503	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30031503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333502	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	200415HJK02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333511	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	23051501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333513	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	23061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8071501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333521	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333514	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236204	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333528	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236208	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236214	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236203	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236209	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1523614	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027702	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	152362	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027706	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027704	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027701	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	123Test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231207	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231208	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	123456	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5041702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231206	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	2051702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	10071701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231212	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	15081701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16091710	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6101702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078307	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078302	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	27101702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	162312135465	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321004	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	11041801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321002	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	9061803	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336005	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	26061801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336002	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	21071801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336009	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336007	23
Caelo	Lactose-Monohydrat	30081801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	21111813	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2011901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5011901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1733008	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231202	13
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027703	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140302	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	123test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-01	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336008	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198007	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140308	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	10195107	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433502	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078306	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219208	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139914	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336816	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104911	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299107	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025603	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333501	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333509	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231203	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299101	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140312	13
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198013	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	16321202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336013	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198006	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021502	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	112192	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231215	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3422310182	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3453311172	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1401003-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236217	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027707	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303	22
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336814	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299103	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025616	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140304	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140309	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236201	21
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433518	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1090216	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231211	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	1623120803815470	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231214	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198014	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	19137601	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303-20180619Ma2	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	160913PK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104908	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139908	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336820	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299108	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	143335114	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025615	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231213	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-020	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321005	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	4313Q2210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15011701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236221	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078312	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321001	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198016	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333518	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433521	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1526201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236215	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027708	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231201	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336014	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198002	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	1501017-01	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198008	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299102	12
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025608	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333520	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236213	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	3788916	1
Caelo/Noweda	Lactose-Monohydrat	1523204	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	14140311	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	17336007	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198002	7
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198006	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198001	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198014	3
Caesar & Loretz/Noweda	Lactose-Monohydrat	15236204	1
Caesar /phönix	Lactose-Monohydrat	13104901	2
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Caesar u. Loretz	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Cealo	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Cealo	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Celo/Kehr	Lactose-Monohydrat	16231213	2
cesar&lorentz/Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Chiesi	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Ebert u. Jacobi 18.0...	Lactose-Monohydrat	15236215	1
Edelweiss	Lactose-Monohydrat	253292176-1124	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40113HJK01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	70113HML01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	110913HJK01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	60814HSA01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40815HMS01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-02	2
EuRho	Lactose-Monohydrat	1301028-01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1501017-01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	170301901	3
Euro OCT	Lactose-Monohydrat	1401003-01	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L101854417A545	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L101852618	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-01	8
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-02	12
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140-1003-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-01	11
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15010	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-03	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	160602501	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002-01	6
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-02	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	130102801	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	31102013A	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-01	10
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	18082014A	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	14025604	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-02	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-01	25
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	110602202	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-02	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	3215A-02210	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	5123	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	14025616	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15090-30-02	1
Euroo/Phoenix	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-01	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	UP250171017	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-02	5
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140100302	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1013Q-02210	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-01	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L1237A4172	2
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1301028-02	3
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Europharm/Otto	Lactose-Monohydrat	1106022-01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11L22-N03	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12G27-N02	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C26-N05	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11C29-N06	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C007-278131	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003-280390	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	6
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C09-N04	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C002-280398	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	282567/0	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	12/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291115	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13J23-B03-291114	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07-296182	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303437	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303439	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02-302033	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1623123	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17078302	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17336007	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001-280388	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283332	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14140312	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291116	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B01-305666	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283334	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	10751120	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	15H14-B03-314451	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	10726158	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C005-278129	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333525	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-287414	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Finteler Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Fragon	Lactose-Monohydrat	10706040	1
Gatt-Koller	Lactose-Monohydrat	1702456	1
Gatt-Koller / Phoenix	Lactose-Monohydrat	5580/12120813	2
gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-02	3
Gehe	Lactose-Monohydrat	1301028-02	2
Gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17321001	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17321006	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	17336005	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17336008	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17336014	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	18198008	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	18198017	1
GEHE am 17.06.2014	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336001	1
Kehr	Lactose-Monohydrat	17321004	1
L10	Lactose-Monohydrat	1606025-01	1
L12	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
L30	Lactose-Monohydrat	1703019-02	1
L30	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Nachprüfung	Lactose-Monohydrat	3712Q-02210	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	14025601	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Noweda/ Caesar&Loretz	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150101701	1
otz pharma	Lactose-Monohydrat	130102802	1
Peter Kölln	Lactose-Monohydrat	229719241-0640	1
pharmachem	Lactose-Monohydrat	15236208	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	1404PLV-1928	4
Phoenix	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Phoenix	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Phoenix 19.03.2014	Lactose-Monohydrat	13104909	1
phönix	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Lactose-Monohydrat	13299102	2
Phönix	Lactose-Monohydrat	14025616	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	17321001	1
PHÖNIX	Lactose-Monohydrat	16A05-B03-322529	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198023	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-02	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	180200201	1
Rondell Apotheke	Lactose-Monohydrat	1509030-01	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299102	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333509	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17321004	1
Sanacorp,05.04.17, 5,96EUR	Lactose-Monohydrat	16231202	1
schubert / Phoenix	Lactose-Monohydrat	1334PLV-1775	1
siehe Protokoll	Lactose-Monohydrat	1606025-01	1
Spangropharm	Lactose-Monohydrat	91444379	1
vdl	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139901	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139915	3
	Lactose-Monohydrat	309508/0	1
	Lactose-Monohydrat	309351/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat		1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	1
	Lactose-Monohydrat	14025604	1

- 98 632 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 755 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 279
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	1112	16	98 632

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 % (> 99,8881 %)	98,5816 % (> 98,3156 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pankreas-Pulver	27,12	—
Aciclovir	45,46	—
Kaliumtartrat-Hemihydrat	57,60	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20685	22460	3,48	47,26
21525	22460	5,66	45,88
21526	22460	6,72	45,54
21527	22460	5,38	45,65
21528	22460	5,25	45,82
21529	22460	3,78	46,65
21935	21935	0,00	48,63
22701	22701	0,00	47,88
22460	22460	0,00	46,38

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Äpfelsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **22357-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Äpfelsäure	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Äpfelsäure	17E23-B03-335458	23762	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-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	108 449
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Äpfelsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Folsäure-Hydrat	59,07	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Äpfelsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	76,61
22612	22357	3,50	75,08
22730	22357	2,69	73,95
23107	22357	1,90	73,72
23222	22357	2,32	74,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Levocarnitin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20357-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Levocarnitin; L-Carnitin; Levocarnitium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Levocarnitin	5	3	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 374 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Denk	Levocarnitin	A04217	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1705006-01	1
Euro OTC	Levocarnitin	1705006-01	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1801028-02	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1608038-01	2
Euro OTC	Levocarnitin	1303027	1
Fagron	Levocarnitin	13G19-N12	2
Fagron	Levocarnitin	9041504	1
Fagron	Levocarnitin	13111701	1

- 99 749 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	140	0	112 374
Typ C	0	11	0	99 749

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	41,97	–
Cystin	49,45	–
Lysinhydrochlorid	55,57	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21968	21968	0,00	66,79
20809	23194	16,34	59,26
20818	23194	21,14	62,65
21790	21790	0,00	74,56
23194	23194	0,00	62,15
23919	23194	9,59	61,10

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Levothyroxin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21708-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Levothyroxin-Natrium	3	2	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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-B05-298322	21708SI	47	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-306102	21820	60	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-306102	21820SI	53	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat...	18G27-B02-352032	24286	40	20180822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 439 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191SI	24
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176SI	30
Fagron	Levothyroxin-Natrium	18G27-B02-352032	24286SI [†]	32

- 112 348 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-345570	1
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-324827	17

- 99 742 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	214	16	108 439
Typ B	0	151	15	112 348
Typ C	0	17	1	99 742

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	93,0435 % (> 91,7391 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	90,9639 % (> 89,1566 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	47,78	–
Eosin gelblich	68,48	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	68,56
21820	21708	17,77	77,73
24286	21708	21,07	80,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutathion**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20366-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Glutathion	4	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutathion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
Euro OTC	L-Glutathion	1808036	24314	40	20180919*
Fagron	L-Glutathion	18C01-B08-347604	24059	40	20180416

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Glutathion	1711009	23729	40
Euro OTC	L-Glutathion	1901052	24491	40
Euro OTC	L-Glutathion	1905011	24675	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Glutathion	14H21-B02	1
Farmalabor	L-Glutathion	P1700811	1

- 99 758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	2	0	99 758

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 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Glutathion in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	27,43	—
Magnesiumcitrat	38,85	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Glutathion in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24314	24314	0,00	27,43
21788	21788	0,00	34,04
23143	23143	0,00	35,45
24059	23143	5,36	36,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lidocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20942-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lidocain	6	8	184

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Lidocain	13352411	21673	60	20131115
Caelo	Lidocain	180444	24031	40	20180419*
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640	60	20131118
Euro OTC	Lidocain	1612021	22984	40	20170206*
Fagron	Lidocain	13H05-N05	20942	40	1401378
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	23019	40	20160728

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lidocain	162895	22768	40
Caelo	Lidocain	171831	23632	40
Caelo	Lidocain	190545	24530	40
Euro OTC	Lidocain	1603027	22526	40
Euro OTC	Lidocain	1801032	23960	40
Euro OTC	Lidocain	1902003	24475	40
Euro OTC	Lidocain	1905004	24610	40
Euro OTC	Lidocain	1908005	24847	40

- 112194 Spektren aus insgesamt 2287 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 528 Spektren von 256 *Apo-Ident*-Kunden aus 194 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 185 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	16F21-806-333787	1
AHD	Lidocain	15332314	1
Alliance	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Allianz Healthcare	Lidocain	8565960	1
Alte Apotheke	Lidocain	16A28B06-321297	1
Anzag	Lidocain	12E30-N10	1
Fagron	Lidocain	16F21B06332251	1
Caelo	Lidocain	15332306	3
Caelo	Lidocain	5111201	1
Caelo	Lidocain	12163803	3
Caelo	Lidocain	12163804	2
Caelo	Lidocain	12163802	2
Caelo	Lidocain	9205919	1
Caelo	Lidocain	12163811	3
Caelo	Lidocain	12163810	1
Caelo	Lidocain	12294412	10
Caelo	Lidocain	12294408	2
Caelo	Lidocain	12294405	2
Caelo	Lidocain	122294405	1
Caelo	Lidocain	13352403	1
Caelo	Lidocain	14299301	2
Caelo	Lidocain	16087704	8
Caelo	Lidocain	133524	1
Caelo	Lidocain	13352413	3
Caelo	Lidocain	14299303	2
Caelo	Lidocain	13352415	3
Caelo	Lidocain	15212003	3
Caelo	Lidocain	15A15-B01-304284	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	15332302	4
Caelo	Lidocain	1512003	1
Caelo	Lidocain	8629595	1
Caelo	Lidocain	15332309	2
Caelo	Lidocain	16087703	1
Caelo	Lidocain	15332310	3
Caelo	Lidocain	16087702	1
Caelo	Lidocain	16087707	7
Caelo	Lidocain	16087710	2
Caelo	Lidocain	9205916	2
Caelo	Lidocain	16087709	1
Caelo	Lidocain	16289503	5
Caelo	Lidocain	160877708	1
Caelo	Lidocain	16087708	1
Caelo	Lidocain	16289504	2
Caelo	Lidocain	16289508	13
Caelo	Lidocain	17183105	1
Caelo	Lidocain	17348502	5
Caelo	Lidocain	17G03-B08	1
Caelo	Lidocain	18041812	1
Caelo	Lidocain	17348503	6
Caelo	Lidocain	1783109	1
Caelo	Lidocain	18044402	2
Caelo	Lidocain	1612021-04	1
Caelo	Lidocain	17183106	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-350543	1
Caelo	Lidocain	18044405	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-347475	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-353247	1
Caelo	Lidocain	18044410	1
Caelo	Lidocain	13352406	1
Caelo	Lidocain	15332314	2
Caelo	Lidocain	12163813	4
Caelo	Lidocain	15212002	3
Caelo	Lidocain	15212001	2
Caelo	Lidocain	1804413	1
Caelo	Lidocain	15332305	2
Caelo	Lidocain	19054503	1
Caelo	Lidocain	18044404	5
Caelo	Lidocain	15H-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	18044413	4
Caelo	Lidocain	18044415	1
Caelo	Lidocain	14299305	2
Caelo	Lidocain	11K17-N03	1
Caelo	Lidocain	13352408	8
Caelo	Lidocain	13352414	2
Caelo	Lidocain	15332303	1
Caelo	Lidocain	16087712	7
Caelo	Lidocain	17183102	2
Caelo	Lidocain	1718308	1
Caelo	Lidocain	17G03B08341308	1
Caelo	Lidocain	1804404	1
Caelo	Lidocain	16A28-B06-320059	1
Caelo	Lidocain	1629508	1
Caelo	Lidocain	17183103	2
Caelo	Lidocain	16087711	8
Caelo	Lidocain	16F21-B06-323670	1
Caelo	Lidocain	16F21-B06-328421	2
Caelo	Lidocain	17183108	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	17183109	3
Caelo	Lidocain	13352405	1
Caelo	Lidocain	15D23-B08	1
Caelo	Lidocain	16289502	8
Caelo	Lidocain	1804410	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	12294412	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044414	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044410	1
Caesar & Loretz GmbH /E	Lidocain	18044413	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Lidocain	18044410	1
Caesar&Loretz GmbH	Lidocain	16289502	1
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Lidocain	15332314	1
Cealo	Lidocain	17348503	1
Ebert-Jacobi	Lidocain	16289504	1
Euro OTC	Lidocain	1310023-02	3
Euro OTC	Lidocain	17348503	1
Euro OTC	Lidocain	1612021-01	2
Euro OTC	Lidocain	1612021-04	1
Euro OTC	Lidocain	1603027-02	1
Euro OTC	Lidocain	161202102	2
Euro OTC	Lidocain	1603027-01	2
Fagron/Gehe	Lidocain	15a15b01304284	1
Fagron	Lidocain	12h16-N05	1
Fagron	Lidocain	12I21N06	1
Fagron	Lidocain	11D28-N12	1
Fagron	Lidocain	11K17-N03	1
Fagron	Lidocain	6J23-No2	1
Fagron	Lidocain	12H16-N05	5
Fagron	Lidocain	12I21-N06	3
Fagron	Lidocain	12H16-n05	1
Fagron	Lidocain	12K13-N01	1
Fagron	Lidocain	12/21-N06	2
Fagron	Lidocain	11C09-N07	2
Fagron	Lidocain	13H05-N050171/245	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292221	5
Fagron	Lidocain	13J30-B02	6
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287641	6
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292220	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295549	3
Fagron	Lidocain	5122014A	1
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295550	2
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304283	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295552	3
Fagron	Lidocain	15D23-B08-309882	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-31058	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08_312058	1
Fagron	Lidocain	15D23B08311708	1
Fagron	Lidocain	15d23-b08-312058	2
Fagron	Lidocain	15h27-b05-318310	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-318310	3
Fagron	Lidocain	16A28B06320059	1
Fagron	Lidocain	5742	1
Fagron	Lidocain	16F21	2
Fagron	Lidocain	16F21-B06-333787	1
Fagron	Lidocain	16f21-b06-335659	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08	4
Fagron	Lidocain	17G03-B08-338286	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-341308	3
Fagron	Lidocain	17K23-B04-345215	4
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350541	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	17K23B04353428	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353428	1
Fagron	Lidocain	LDB/117093	1
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363500	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-333788	1
Fagron	Lidocain	13B27-N04	8
Fagron	Lidocain	LDB/116049	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02356573	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-316784	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-343251	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292219	2
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353427	2
Fagron	Lidocain	15H27-B07	1
Fagron	Lidocain	12C08-N11	1
Fagron	Lidocain	12h16_n05	1
Fagron	Lidocain	13E28-B40-289433	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08_309882	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-343250	2
Fagron	Lidocain	18J23-B02-359237	2
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350543	3
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347475	6
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323670	12
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350189	3
Fagron	Lidocain	17K23-B04-355709	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04	6
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304282	4
Fagron	Lidocain	15d23-b08-309882	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05	2
Fagron	Lidocain	13J30-b02-287639	1
Fagron	Lidocain	214U-03584	1
Fagron	Lidocain	15A15B01304284	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-312058	10
Fagron	Lidocain	16F21-B06-325934	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347473	3
Fagron	Lidocain	1113M-03584	1
Fagron	Lidocain	1014I-07006	1
Fagron	Lidocain	515M-07006	1
Fagron	Lidocain	1116E-07006	1
Fagron	Lidocain	13j30B02292219	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304284	6
Fagron	Lidocain	15A15-B01	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323669	5
Fagron	Lidocain	16F21B06325934	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347474	2
Fagron	Lidocain	17K23B04347473	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-315483	2
Fagron	Lidocain	16A28-B06-320059	2
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	6
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	4
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353247	2
Fargon	Lidocain	12E30-N10	1
Fargon/Phoenix	Lidocain	13H05-N05	3
Fargron	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Faron/Alliance	Lidocain	16F21-B06-323670	2
Gatt-Koller	Lidocain	1900471	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Lidocain	13B27-N04	1
Gehe	Lidocain	12H16-N05	1
Gehe	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Gehe	Lidocain	18J23-B02-359239	1
GEHE	Lidocain	16289503	1
GEHE	Lidocain	16F21-B06-328421	1
GEHE	Lidocain	18044405	1
GEHE 02.12.2014	Lidocain	13J30-B02-292220	1
Gehe am 22.01.2014	Lidocain	13H05-N05	2
Gehe Kassel	Lidocain	14E13-B05-295550	1
Fagron	Lidocain	71-18	1
Fagron	Lidocain	12E30-N10	8
Gutenberg-Apotheke	Lidocain	13J30-B02	1
Kehr	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Kehr	Lidocain	16F21-B06-332251	1
Kehr	Lidocain	17G03-B08-338284	1
LaVita	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Moebs BCN S.L. / Noweda	Lidocain	15332305	1
Noweda	Lidocain	12H16-N05	1
Pharmachem	Lidocain	17K23-B04-350541	1
Phoenix	Lidocain	15332305	1
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Phönix	Lidocain	13B27-N04	1
Phönix Gotha	Lidocain	15A15-B01-304284	1
Caelo	Lidocain	16289507	2
Rondell Apotheke	Lidocain	15332304	1
Sanacorp	Lidocain	12H16-N05	1
Sanacorp	Lidocain	12I21-N06	1
Sanacorp	Lidocain	1603027-02	1
Sanacorp	Lidocain	17183109	1
Caelo	Lidocain	13J30-B02-292221	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-341306	2
Fagron	Lidocain	17G23-B04-350541	1
Fagron	Lidocain	13H05-N05	8
Caelo	Lidocain	13352411	6
Fagron	Lidocain		1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	2
Henry Lamotte Oils GmbH	Lidocain		1
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain		2

- 99 232 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 934 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	320	0	112 194
Typ C	0	526	2	99 232

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 % (> 99,8881 %)	99,6212 % (> 99,0530 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiol-Hemihydrat	33,41	–
Dexamethason	48,26	–
Ethosuximid	49,57	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	34,62
21640	22984	6,50	34,45
21673	24031	5,01	34,60
22984	22984	0,00	33,99
23019	22984	3,05	33,41
24031	24031	0,00	34,74

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lidocainhydrochlorid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20093-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	5	6	252

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Lidocainhydrochl...	172923	23807	40	20171122*
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1403025-02	21613	60	20140516
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1411010	21770	60	20150126*
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1907012	24776	40	20190801*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	162222	22771	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	152995	22772	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	172048	23687	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024	22702	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015	22980	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1808031	24326	40

- 112274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1277 Spektren von 450 *Apo-Ident*-Kunden aus 264 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 254 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
01.07.14	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343004	1
A.H.D.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-02	1
ACM	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	KNC1247J15	1
ACM	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	KNC0625J17	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17292308	2
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17292313	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18179904	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17292311	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18179910	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13218-B11	1
ALH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-01	1
ALH/EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18080031	1
Alliance health	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14B12-B03-292214	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343002	3
Allianz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17292308	1
Alte Apotheke	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-01	2
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-03	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1403025-01	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14B12-B03-292214	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1411010-01	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17204804	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12H09-N08	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	LDH/117022	1
Apo-Ident, Phönix, 7.11...	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215301	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	180831-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343001	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16101407	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	10320703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	11091203	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	10320704	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	25091202	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12176101	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	5211E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	11302904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12135504	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12176103	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	11302902	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	11302905	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	2051301	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12135509	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	10320719	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	26071303	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	4111302	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	23011403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13118812	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	26041401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343008	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	24071401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343012	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343014	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12021503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18041501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1411010-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343019	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	29081503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215311	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215312	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	160719LC	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15299513	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16222202	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	160602401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16222214	13
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	812-16001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-03	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17204804	21
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	4111703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	6121706	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	160602403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	26051802	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17292310	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17292313	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1808031-01	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	28111812	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18179904	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1729308	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	2021903	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18179911	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18B23-B03-355046	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215301	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	4051703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	3071711	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16222207	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	10320707	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12135503	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12176102	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12135508	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-04	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	14J20-B05-303131	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1403025-02	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606024-01	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1505023-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1729313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13118803	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13343015	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	5113E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	10320717	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17204810	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-01	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13(1808031-01)	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17292311	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15299509	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15215309	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1729311	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17292316	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1411010-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15117-B01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15215302	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17292308	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1792313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	18179915	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15215201	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15299514	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	18179910	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1912M-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1814U-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1515I-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17292302	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17292307	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	120203501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12176109	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13343004	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15299503	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1230817/160602402	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015_02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	16222208	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17292304	17
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13343017	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1808031-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15215303	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13343011	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	14110101	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1505023-01	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15299516	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	152951602714117	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	16222203	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17204803	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	280501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-05	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15215310	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1202035-02	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1505023-03	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606024-02	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	LDH/118024	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13118802	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13118808	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13118811	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343003	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14254001	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215304	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1521304	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15299506	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-02	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16083001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215308	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343016	1
Caerlo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13118807	1
Caesar & Lorenz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16222208	1
Caesar & Loretz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343002	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215201	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18179904	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18179911	1
Caesar u Loretz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343017	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215303	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13118803	2
Caolo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13343008	1
Ensbona/ Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-01	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1108017-01	2
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	140302501	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1505023-01	3
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1505023-02	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	2
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	161201502	1
EuRho/Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	1
Euro	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1505023-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1411010-02	23
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	150502301	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	160602402	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16112015-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	23081601	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1108017-02	7
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202034-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	20131010-4	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	2213U01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	2810029-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-03	11
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	120203502	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	140302501	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	140302502	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	141101002	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1505023-02	18
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1505023-03	16
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	160602401	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-03	10
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	ldh/116023	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	161201502	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612012015-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1411010-02Mg50g	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16112015-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	171106LHC/1606024-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1907012-01	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-01	24

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015_01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1808031-02	9
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1907012_01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1108017-01	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1202035-1	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1411010-01	32
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	140415A	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1401010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	141101	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606021-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-04	14
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1403025-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1618015-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	161201504	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-05	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1808031-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	17204803	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1004040-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	14110101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1411010-2	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1202035/02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1411010-01Mg25g	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606024-01	48
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	LID-20-11-001	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1808031	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1140917/160602403	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1103034-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	141101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1403025	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	150523-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	170612182	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	180220L/1612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	180803101	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12020351612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1066024-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606024-02	43
Euro/ Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606024-03	1
Euro/Alliance Healthcare	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	150523-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1606024_02	2
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	141101010-01	1
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1505023-01	60
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1010024-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	2805016-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-03	11
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	141101001	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1202035	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1403025-01	18
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1202035-02	35
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-02	42
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1612015-01	27
Europ Ots Pharma	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1403025-01	1
Fagon	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	15/17-B01-316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	1505023-01	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	11L09-N09	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	8F26-N07	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12c05-N02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	12E14-N04	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	13F07-N06	7
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. . .	9B3M1L2Fo118	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13F07N06	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14B12-B03-292214	9
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14e13-b06-294975	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14J07-B04-299433	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14e13-b06-294973	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14J07-B04-299434	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14J20-B05-303133	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14j20-b05-303133	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16C09-B03-322144	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	218I-01775	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17G10-B08-346659	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	168020-0001	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18B23-B03-352117	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18B23-B03	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1808031-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17A16-B07-331959	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17G10-B08-342287	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	18B23-B03-348590	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	9E08-N03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15/17-B01-316805	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	LDH/116037	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14J20-B05-303131	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	14E13-B06-294975	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	13L18-B11-286901	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15I17-b01-316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16C09-B03-319230	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17A16-B07-333010	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16C09-B03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15/17-B01316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15I17-B01-315828	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215311	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12C05-N02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	4612Q-01775	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15I17-B01-316805	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15299513	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	LDH/116023	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	17G10-B08-346659	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16J24-B15-329421	1
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15/17-B01-316805	1
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16C09-B03-322144	2
Fiebig	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1808031-01	1
Fiebig 04.7.13 EK 4,54	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12135511	1
Finze	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-01	1
Frago/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	6108-05-0	1
Gatt-Koller	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1801084	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12C05-N02	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1190313	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1202035-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1411010-01	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15215304	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	15299516	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	LDH/116023	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1612015-01	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-02	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	16222214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	17292312	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1517-B01-315828	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	168020-0003	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-01	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	14J20-B05-303133	1
Gehe/Euro	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-02	1
Hedinger/Ebert	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	13118807	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-02	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-01	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-02	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-03	1
Klenk	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-01	2
kögl	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1803832	1
Konduskar/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1202035-03	1
L10	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-01	1
L10	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-03	1
L12	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-01	2
L12	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1505023-02	1
Mahendra Chem.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1411010-01	1
Mahendra Chem./ Phönix ...	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1411010-01	1
Mahendra Chem./Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1505023	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1108017-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1202035-03	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	141101002	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	16222207	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	16222214	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1812015-04	1
Noweda/EuRo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1600024-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1808031-01	37
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	16C09-B03-322144	1
PHOENIX 17.06.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1403025-01	1
PHOENIX am 12.02.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1202035-02	1
phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1505023-03	1
phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	16222207	2
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	12176103	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1202035-03	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-01	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1612015-03	1
Phönix Gotha	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1411010-02	1
Phönix/apo ident	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1808031-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	13118807	6
Rondell Apotheke	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	15215308	1
sana	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1403025-02	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1202035-01	3
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	13118807	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	14J07-B04-299434	2
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	15215309	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	150502302	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	15215312	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	17204804	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	13343007	12
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	11H18-N01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	11302906	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	AKD14	1
siehe Protokoll	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-01	1
Swati	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-01	1
Swati / Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	1606024-01	1
Swati/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd. ...	LDH/116007	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Symbiotica	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1606024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	12135511	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...		1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...	1403025-02	14
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...		3
Moehs Catalana, S.L./Ph...	Lidocainhydrochlorid-Monohyd...		1

- 98 483 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 867 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-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	108 429
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	1274	3	98 483

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 % (> 99,8881 %)	99,7651 % (> 99,5301 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methylprednisolon	38,03	—
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	38,84	—
Prednisolonacetat	55,63	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	40,57
21613	23807	4,45	38,39
21770	21770	0,00	40,17
23807	23807	0,00	38,03
24776	24776	0,00	40,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lithiumorotat-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21055-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lithiumorotat-Monohydrat	3	2	1

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Lithiumorotat-Monohydrat	
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	16D15-B08-321402	23269	40
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	18A19-B12-347442	24111	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pfannenschmidt	Lithiumorotat-Monohydrat	ORL00212	1
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13J04-N01	1

- 99 758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	2	0	99 758

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumorotat-Dihydrat	69,17	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21055	21055	0,00	74,18
21688	21055	1,73	74,75
22502	21055	5,07	76,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20970-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Leucin	4	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612	60	20130320
Euro OTC	L-Leucin	1601032	22380	40	20160308*
Fagron	L-Leucin	13J09-N03	20970	40	1402431
Fagron	L-Leucin	15D09-B06-322249	23199	40	20151030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Leucin	1708010	23607	40
Euro OTC	L-Leucin	1901008	24473	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Leucin	1708010-01	2
Euro OTC	L-Leucin	1312032-01	1
Fargon	L-Leucin	8160410903	1

- 99 756 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	4	0	99 756

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Isoleucin	41,23	—
Methionin	44,79	—
Levocarnitin	63,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23199	22380	8,11	68,09
20970	20970	0,00	61,58
21612	20970	4,00	64,47
22380	22380	0,00	63,15

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21661-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Phenylalanin	4	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Phenylalanin	1409013-02	23024	40
Euro OTC	L-Phenylalanin	1808022	24198	40
Euro OTC	L-Phenylalanin	1907032	24846	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Phenylalanin	1704003-02	1
Euro OTC	L-Phenylalanin	1409013-02	12

- 99 747 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	115	5	112 394
Typ C	0	11	2	99 747

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 %)	95,8333 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	45,49	—
L-Tryptophan	49,02	—
Amfetaminsulfat	51,17	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	57,65
21681	23173	12,66	70,10
23936	21661	3,55	59,52
23173	23173	0,00	75,31

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Prolin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21034-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Prolin	4	6	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Prolin	1606010	22677	40	20160714*
Euro OTC	L-Prolin	1705021	23546	40	20170720*
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	22270	60	1704059
Fagron	L-Prolin	16J14-B01-327195	23109	40	20161116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21034	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-01	21103	40
Euro OTC	L-Prolin	1606010-01	23013	40
Euro OTC	L-Prolin	1801047	23961	40
Euro OTC	L-Prolin	1812009	24419	40
Euro OTC	L-Prolin	1909002	24844	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21075	60
Euro OTC	L-Prolin	1606010-01	23100	40

- 112174 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-03	1

- 99759 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108489
Typ B	0	267	73	112174
Typ C	0	1	0	99759

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 %)	78,5294 % (> 77,6471 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8894 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sildenafilcitrat	23,49	—
Omeprazol	26,57	—
Glycin	31,60	—
Naphazolinhydrochlorid	42,27	—
Mometasonfuroat, mikronisiert	48,99	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	26,57
23109	22270	3,10	27,50
23546	23546	0,00	28,91
22677	22677	0,00	38,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20734-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Threonin	4	5	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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*
Fagron	L-Threonin	12H02-N03	20734	40	1402580

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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-*Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Threonin	1606019-02	1
Fargon	L-Threonin	2114720407	1

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108449
Typ B	0	200	0	112314
Typ C	0	2	0	99758

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 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	47,71	—
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	51,88	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Threonin in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	53,83
21033	21033	0,00	54,94
22319	22378	7,38	53,64
22378	22378	0,00	54,54
24850	24850	0,00	53,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tryptophan**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20336-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Tryptophan	4	4	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-*Tryptophan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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	14B05-B32-293485	21784	60	AR-15-FG-009473-01
Fagron	L-Tryptophan	17G19-B01-343931	23998	40	20170919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Tryptophan	1806006	24144	40
Euro OTC	L-Tryptophan	1812002	24426	40
Euro OTC	L-Tryptophan	1906018	24795	40
Fagron	L-Tryptophan	16E11-B03-322919	23195	40

- 112 354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	L-Tryptophan	131046	1
Euro OTC	L-Tryptophan	150600302	1
Euro OTC	L-Tryptophan	180600601	1
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003-03	2
Euro OTC	L-Tryptophan	1712006-01	1
euroct/gehe	L-Tryptophan	1212010-01	5
Euro OTC	L-Tryptophan	1307004-01	2

- 99 747 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 119 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	13	0	99 747

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dithranol	27,00	–
Midazolamhydrochlorid	47,44	–
Sulfogaiacol-Hydrat	52,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	25,43
21866	21866	0,00	27,75
21871	21871	0,00	27,08
23876	23876	0,00	28,23
23998	21866	2,25	28,08

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lysinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20385-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lysinhydrochlorid	5	4	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Lysinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1611021	22865	40	20161202*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009	23698	40	20170922*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030	24123	40	20180611*
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	21963	60	20150220
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	21983	60	AR-16-FG-005856-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1603011	22527	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1902008	24622	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1907038	24809	40
Fagron	Lysinhydrochlorid	12B14-N08	20735	40

- 112 354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009-01	2
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030-01	1
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	1

- 99 756 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	120	40	112 354
Typ C	0	3	1	99 756

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cystin	58,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,54	66,28
21983	21983	0,00	67,89
22865	22865	0,00	68,61
23698	23698	0,00	66,08
24123	24123	0,00	60,98

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 1500**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20112-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500; Polyäthylenglycolum 1500

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Macrogol 1500	5	6	27

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Macrogol 1500	
Macrogol 4000	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Macrogol 1500	17120001	23241	40	20170519
Caelo	Macrogol 1500	171200	23291	40	20170519*
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948	60	20150810*
Euro OTC	Macrogol 1500	1604005	22544	40	20160512*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 1500	172221	23625	40
Caelo	Macrogol 1500	182290	24350	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1705004	23423	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1705036	23440	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1711032	23898	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1806015	24147	40

- 112 274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 52 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM / Herba	Macrogol 1500	KN-0826/10	1
Caelo	Macrogol 1500	14072409	1
Caelo	Macrogol 1500	10105901	1
Caelo	Macrogol 1500	11071309	1
Caelo	Macrogol 1500	13140902	2
Caelo	Macrogol 1500	14072412	1
Caelo	Macrogol 1500	15120007	1
Caelo	Macrogol 1500	15413101	1
Caelo	Macrogol 1500	15413105	5
Caelo	Macrogol 1500	16138407	1
Caelo	Macrogol 1500	17120002	2
Caelo	Macrogol 1500	18129503	1
Caelo	Macrogol 1500	1812905	1
Caelo	Macrogol 1500	18129506	1
Caelo	Macrogol 1500	13140906	1
Caelo	Macrogol 1500	18129505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrolog 1500	15413111	1
Caelo	Macrolog 1500	12109409	1
Caelo	Macrolog 1500	13140901	1
Caelo	Macrolog 1500	18045703	1
Euro OTC	Macrolog 1500	1503026-01	4
Euro OTC	Macrolog 1500	1103017-02	4
Euro OTC	Macrolog 1500	1206005-01	5
Euro OTC	Macrolog 1500	1304023-01	7
Euro OTC	Macrolog 1500	1406004-01	2
Gehe	Macrolog 1500	14072409	1
Krieger	Macrolog 1500	1712002	1
Phönix	Macrolog 1500	14072402	1
Caelo	Macrolog 1500	17120001	1

- 99 708 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 099 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrolog 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 *Macrolog 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	108 449
Typ B	0	214	26	112 274
Typ C	0	49	3	99 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrolog 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 %)	89,1667 % (> 87,9167 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	94,2308 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Macrogol 4000	28,00	—
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ...	55,66	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	41,68
22544	22544	0,00	48,50
20977	20977	0,00	33,28
23241	23291	6,14	32,79
23291	23291	0,00	32,56

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 4000**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20690-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000; Polyäthylenglycolum 4000

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von Macrogol 6000: Macrogol 4000 kann nicht sicher gegen Macrogol 6000 abgegrenzt werden, dieses ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Macrogol 4000	12	20	304

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Macrogol 4000	
Macrogol 1500	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Macrogol 6000 Pulver, fein	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 4000	12074116	20690	40	1401164
Caelo	Macrogol 4000	12318019	20975	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	21065	40	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	21357	40	20131107
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841	60	0000010550
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903	60	20150914*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605012	22567	40	20160606*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605025	22570	40	20160603*
Euro OTC	Macrogol 4000	1702003	23174	40	20170301*
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016	23902	40	20171214*
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886	60	AR-16-FG-004020-01
Fagron	Macrogol 4000	16F10-B04-325645	23021	40	20160822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 108 129 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	11172433	20692	40
Caelo	Macrogol 4000	170686	23280	40
Caelo	Macrogol 4000	171190	23282	40
Caelo	Macrogol 4000	172081	23657	40
Caelo	Macrogol 4000	173039	23825	40
Caelo	Macrogol 4000	181974	24227	40
Caelo	Macrogol 4000	182154	24229	40
Caelo	Macrogol 4000	182448	24352	40
Caelo	Macrogol 4000	183153	24360	40
Caelo	Macrogol 4000	190093	24564	40
Caelo	Macrogol 4000	191756	24743	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1609018	22791	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1701007	22983	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1705019	23433	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026	23537	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1804001	24089	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1803029	24094	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1810003	24339	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1902009	24463	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1907002	24798	40

- 111 714 Spektren aus insgesamt 2275 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 704 Spektren von 206 *Apo-Ident*-Kunden aus 311 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 304 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Macrogol 4000	KNC0366J15	2
AHD	Macrogol 4000	14L12-B06-301991	2
AHD	Macrogol 4000	15G15B07-313592	1
AHD	Macrogol 4000	17E02-B03	1
AHD	Macrogol 4000	17E02-B03-335507	3
AHD	Macrogol 4000	17208106	1
AHD	Macrogol 4000	16K25-B02-330527	3
AHD	Macrogol 4000	11H11-B05340782	1
AHD	Macrogol 4000	17K06-B05-345076	1
AHD	Macrogol 4000	17K06-B05	2
AHD	Macrogol 4000	18G30-B01	2
AHD	Macrogol 4000	18G30-B01-352394	2
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320060	1
Alliance	Macrogol 4000	18215403	1
Alliance Healthcare	Macrogol 4000	12361512	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	13F12-N09	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289602	3
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06-293453	2
Fagron	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	2
Anzag	Macrogol 4000	17068603	1
ANZAG 15.05.2014	Macrogol 4000	13356616	1
Bombastus	Macrogol 4000	13136016	1
caedo	Macrogol 4000	17303902	2
Caelo	Macrogol 4000	16308908	3
Caelo	Macrogol 4000	12074109	3
Caelo	Macrogol 4000	1172404	1
Caelo	Macrogol 4000	12149108	1
Caelo	Macrogol 4000	12149113	2
Caelo	Macrogol 4000	12074102	1
Caelo	Macrogol 4000	12361513	3
Caelo	Macrogol 4000	12361512	2
Caelo	Macrogol 4000	IntCh217002	1
Caelo	Macrogol 4000	3940608	1
Caelo	Macrogol 4000	13136003	3
Caelo	Macrogol 4000	13136009	3
Caelo	Macrogol 4000	13136011	4
Caelo	Macrogol 4000	13356601	4
Caelo	Macrogol 4000	13356602	3
Caelo	Macrogol 4000	12074114	1
Caelo	Macrogol 4000	123Test	1
Caelo	Macrogol 4000	14180520	4
Caelo	Macrogol 4000	14180508	2
Caelo	Macrogol 4000	14180522	1
Caelo	Macrogol 4000	14352607	2
Caelo	Macrogol 4000	14352613	5
Caelo	Macrogol 4000	23061505	1
Caelo	Macrogol 4000	13081501	1
Caelo	Macrogol 4000	14196017	1
Caelo	Macrogol 4000	15159502	3
Caelo	Macrogol 4000	15159515	4
Caelo	Macrogol 4000	15159514	4
Caelo	Macrogol 4000	15335001	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	15225003	4
Caelo	Macrogol 4000	15335002	3
Caelo	Macrogol 4000	4123585	1
Caelo	Macrogol 4000	16023904	4
Caelo	Macrogol 4000	160912M	1
Caelo	Macrogol 4000	15376515	1
Caelo	Macrogol 4000	161017M/15406304	1
Caelo	Macrogol 4000	161202M/16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	15376518	1
Caelo	Macrogol 4000	170105M16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	16267307	10
Caelo	Macrogol 4000	16308904	7
Caelo	Macrogol 4000	16267308	3
Caelo	Macrogol 4000	16308905	3
Caelo	Macrogol 4000	5041701	1
Caelo	Macrogol 4000	1508031-02	1
Caelo	Macrogol 4000	17035604	3
Caelo	Macrogol 4000	17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	17035607	3
Caelo	Macrogol 4000	17119005	2
Caelo	Macrogol 4000	17068603	3
Caelo	Macrogol 4000	1720813	1
Caelo	Macrogol 4000	28111706	1
Caelo	Macrogol 4000	17208104	6
Caelo	Macrogol 4000	17208105	1
Caelo	Macrogol 4000	30041803	1
Caelo	Macrogol 4000	18106101	2
Caelo	Macrogol 4000	9061805	1
Caelo	Macrogol 4000	18106104	4
Caelo	Macrogol 4000	18106106	1
Caelo	Macrogol 4000	190920	1
Caelo	Macrogol 4000	17337901	5
Caelo	Macrogol 4000	18244802	4
Caelo	Macrogol 4000	18215403	2
Caelo	Macrogol 4000	18244803	2
Caelo	Macrogol 4000	19009302	2
Caelo	Macrogol 4000	18315307	3
Caelo	Macrogol 4000	19175605	2
Caelo	Macrogol 4000	19142402	2
Caelo	Macrogol 4000	19142403	2
Caelo	Macrogol 4000	19227702	1
Caelo	Macrogol 4000	177337906	1
Caelo	Macrogol 4000	13335102	1
Caelo	Macrogol 4000	17303901	7
Caelo	Macrogol 4000	12318027	1
Caelo	Macrogol 4000	13356609	1
Caelo	Macrogol 4000	13335107	1
Caelo	Macrogol 4000	13335120	1
Caelo	Macrogol 4000	14196013	1
Caelo	Macrogol 4000	17303903	1
Caelo	Macrogol 4000	17337906	1
Caelo	Macrogol 4000	170529M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	170612M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	170710M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	170817M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	171211M/17119003	1
Caelo	Macrogol 4000	18106105	14
Caelo	Macrogol 4000	16308907	10
Caelo	Macrogol 4000	18244805	8
Caelo	Macrogol 4000	18315303	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	18315305	4
Caelo	Macrogol 4000	16358101	2
Caelo	Macrogol 4000	17119001	2
Caelo	Macrogol 4000	1234	1
Caelo	Macrogol 4000	18215404	3
Caelo	Macrogol 4000	14352618	1
Caelo	Macrogol 4000	1180513	1
Caelo	Macrogol 4000	14196007	1
Caelo	Macrogol 4000	13335106	1
Caelo	Macrogol 4000	14180525	3
Caelo	Macrogol 4000	14180511	2
Caelo	Macrogol 4000	16267308/170227M	1
Caelo	Macrogol 4000	170324M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	1010023-02	1
Caelo	Macrogol 4000	12361518	3
Caelo	Macrogol 4000	1401708	1
Caelo	Macrogol 4000	143526	1
Caelo	Macrogol 4000	13136001	3
Caelo	Macrogol 4000	18244809	1
Caelo	Macrogol 4000	14180504	1
Caelo	Macrogol 4000	39393137	1
Caelo	Macrogol 4000	14352608	1
Caelo	Macrogol 4000	14352614	1
Caelo	Macrogol 4000	16308902	9
Caelo	Macrogol 4000	171103M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	15406303	3
Caelo	Macrogol 4000	19175604	1
Caelo	Macrogol 4000	192227702	1
Caelo	Macrogol 4000	14061713	1
Caelo	Macrogol 4000	15225001	1
Caelo	Macrogol 4000	18215405	1
Caelo	Macrogol 4000	18244806	1
Caelo	Macrogol 4000	17208106	1
Caelo	Macrogol 4000	17035608	1
Caelo	Macrogol 4000	12318011	1
Caelo	Macrogol 4000	13356611	2
Caelo	Macrogol 4000	13356617	6
Caelo	Macrogol 4000	14180503	1
Caelo	Macrogol 4000	14180524	1
Caelo	Macrogol 4000	14352611	2
Caelo	Macrogol 4000	15159504	3
Caelo	Macrogol 4000	15335007	4
Caelo	Macrogol 4000	15406302	2
Caelo	Macrogol 4000	16152002	1
Caelo	Macrogol 4000	1030517	1
Caelo	Macrogol 4000	1200617/16368105	1
Caelo	Macrogol 4000	18106110	3
Caelo	Macrogol 4000	18315304	4
Caelo	Macrogol 4000	19009305	3
Caelo	Macrogol 4000	19142401	1
Caelo	Macrogol 4000	17035606	6
Caelo	Macrogol 4000	16267305	8
Caelo	Macrogol 4000	170504M/16308906	1
Caelo	Macrogol 4000	170928M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	17208103	13
Caelo	Macrogol 4000	1720103	1
Caelo	Macrogol 4000	18315301	6
Caelo	Macrogol 4000	16152001	13
Caelo	Macrogol 4000	13136010	1
Caelo	Macrogol 4000	13356621	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	19175603	1
Caelo	Macrogol 4000	1316003	1
Caelo	Macrogol 4000	15159516	1
Caelo	Macrogol 4000	16152003	4
Caelo	Macrogol 4000	16267311	6
Caelo	Macrogol 4000	16358106	2
Caelo	Macrogol 4000	17303902	6
Caelo	Macrogol 4000	11172303	1
Caelo	Macrogol 4000	14061705	5
Caelo	Macrogol 4000	16023903	5
Caelo	Macrogol 4000	12361506	3
Caelo	Macrogol 4000	14352606	2
Caelo	Macrogol 4000	15335003	6
Caelo	Macrogol 4000	18106103	4
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	14180520	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18244806	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315303	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315307	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009313	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Macrogol 4000	19009302	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Macrogol 4000	14196017	1
calo	Macrogol 4000	17303902	1
Cealo/Gehe	Macrogol 4000	16023907	1
DIV GH	Macrogol 4000	13/12	1
EuRho	Macrogol 4000	1206009-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1810003-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	140701001	1
Euro OTC	Macrogol 4000	17303905	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1202040-02	2
Euro OTC	Macrogol 4000	1305020-02	4
Euro OTC	Macrogol 4000	130502002	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1005011-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1808003-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-02	1
Euro OTC	Macrogol 4000	15159515	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1808003-02	1
Facron	Macrogol 4000	7022014C	1
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	12F13-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	13B20-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12L10-N06	2
Fagron	Macrogol 4000	13A10-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	26082013A	1
Fagron	Macrogol 4000	280913C	2
Fagron	Macrogol 4000	13B20N01	1
Fagron	Macrogol 4000	16102013A	1
Fagron	Macrogol 4000	2122013a	1
Fagron	Macrogol 4000	2122013b	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N08	2
Fagron	Macrogol 4000	20122013C	1
Fagron	Macrogol 4000	17012014A	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12N09	1
Fagron	Macrogol 4000	3032014B	1
Fagron	Macrogol 4000	13130-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	160514a	1
Fagron	Macrogol 4000	13I17-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	26052014A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	28052014B	1
Fagron	Macrogol 4000	123Test	1
Fagron	Macrogol 4000	13I30-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03B01	1
Fagron	Macrogol 4000	18082014C	1
Fagron	Macrogol 4000	25082014A	1
Fagron	Macrogol 4000	15092014A	1
Fagron	Macrogol 4000	13L30-B31	1
Fagron	Macrogol 4000	20092014A	1
Fagron	Macrogol 4000	30092014B	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-_b07-300522	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06	1
Fagron	Macrogol 4000	22122014A	1
Fagron	Macrogol 4000	8012015A	1
Fagron	Macrogol 4000	2022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015B	1
Fagron	Macrogol 4000	14G15-B07-295632	1
Fagron	Macrogol 4000	505201C	1
Fagron	Macrogol 4000	22062015A	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N14	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302762	3
Fagron	Macrogol 4000	15A08B03302762	1
Fagron	Macrogol 4000	14L12-B06	1
Fagron	Macrogol 4000	15G15-B07	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302761	1
Fagron	Macrogol 4000	15/29-B01-318038	2
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320652	6
Fagron	Macrogol 4000	15I29-B01-318038	1
Fagron	Macrogol 4000	16a20-b15-320652	8
Fagron	Macrogol 4000	701014	1
Fagron	Macrogol 4000	19B06-B04-359646	1
Fagron	Macrogol 4000	15G15-B07-313592	2
Fagron	Macrogol 4000	8062015B	1
Fagron	Macrogol 4000	8062015C	1
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-314037	2
Fagron	Macrogol 4000	21052015A	1
Fagron	Macrogol 4000	12I20-n03	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	1
Fagron	Macrogol 4000	1803029-01	2
Fagron	Macrogol 4000	1112M-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	914I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	3114I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	2215I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	16K25-B02-330527	2
Fagron	Macrogol 4000	17K06-B05-345076	2
Fagron	Macrogol 4000	13E22-N03	6
Fagron	Macrogol 4000	14G21-B04-296899	1
Fagron	Macrogol 4000	14J03-B07300840	1
Fagron	Macrogol 4000	14J03-B07-300840	1
Fagron	Macrogol 4000	16152002	1
Fagron	Macrogol 4000	13356608	1
Fagron	Macrogol 4000	290714c	1
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-31407	1
Fagron	Macrogol 4000	17E02-B03-335507	1
Fagron	Macrogol 4000	18G30-B01	1
Fiebig	Macrogol 4000	17035607	1
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	16308907	2
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	17035607	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04153415	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04152915	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	2792/07153315	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	4643/01170417	2
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1802391	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1804126	1
Gehe	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	1
Gehe	Macrogol 4000	16267307	1
GEHE	Macrogol 4000	18106109	1
GEHE 06.05.2014	Macrogol 4000	13356608	2
Caelo	Macrogol 4000	14061708	9
Caelo	Macrogol 4000	14J03-B07-304700	3
Caelo	Macrogol 4000	15376519	1
Caelo	Macrogol 4000	1260917/16358105	1
Caelo	Macrogol 4000	1131117/16358107	1
Caelo	Macrogol 4000	16358107/1111217	1
Caelo	Macrogol 4000	16358107	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/1250418	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/1300518	1
Caelo	Macrogol 4000	18106109	3
Fagron	Macrogol 4000	15b03-b08-304701	1
Fagron	Macrogol 4000	15376510	1
Gutenberg-Apotheke	Macrogol 4000	13356609	1
Hedinger	Macrogol 4000	13G19-N08	1
Henry Lamotte	Macrogol 4000	1213test	1
Henry Lamotte Oils GMBH	Macrogol 4000	16267308/170127M	1
Kehr	Macrogol 4000	16308907	1
Kehr	Macrogol 4000	18106105	1
KÖGL	Macrogol 4000	1900232	1
Nachprüfung	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	1
Nachtstung-Verlängerung	Macrogol 4000	17/17	1
Noweda	Macrogol 4000	12361502	2
Noweda	Macrogol 4000	12361512	1
Noweda	Macrogol 4000	13136003	1
Caelo	Macrogol 4000	14061707	4
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026-01	1
Phoenix	Macrogol 4000	12258901	1
Phoenix	Macrogol 4000	16023905	1
Caelo	Macrogol 4000	15406301	7
Caelo	Macrogol 4000	15225013	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/2190218	1
phönix	Macrogol 4000	15406302	1
phönix	Macrogol 4000	1535007	1
phönix	Macrogol 4000	16023904	1
phönix	Macrogol 4000	1502031-02	1
phönix	Macrogol 4000	1605012-01	1
phönix	Macrogol 4000	1701007-01	3
Phönix	Macrogol 4000	1202040-02	1
Phönix	Macrogol 4000	1707026-01	1
Caelo	Macrogol 4000	16023905	4
Caelo	Macrogol 4000	15376503	3
Rondell Apotheke	Macrogol 4000	16023905	1
Sanacorp	Macrogol 4000	14061707	1
Sanacorp	Macrogol 4000	15376520	1
Sanacorp	Macrogol 4000	17208104	1
Sanacorp	Macrogol 4000	17303901	1
VDL	Macrogol 4000	16308906	1
WE:Sanacorp 19.10.2016 ...	Macrogol 4000	15406301	2
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	3
Caelo	Macrogol 4000	12074116	3
Caelo	Macrogol 4000	12361502	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	13356616	1
Caelo	Macrogol 4000		1
Caelo	Macrogol 4000	12318019	1

- 99 056 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 818 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 129
Typ B	0	800	0	111 543
Typ C	0	700	4	99 053

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 % (> 99,8884 %)	99,4318 % (> 99,0057 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Macrogol 1500	29,03	—
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ...	73,78	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21841	21841	0,00	31,61
23902	23902	0,00	44,50
21903	21903	0,00	43,66
22570	22570	0,00	41,40
23174	23174	0,00	45,88
20690	20690	0,00	44,56
21065	21886	8,08	46,89
21357	21886	2,28	42,55
23021	21886	3,94	42,59
21886	21886	0,00	39,29
20975	20975	0,00	39,17
22567	22567	0,00	40,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumcitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20616-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumcitrat	10	4	5

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Magnesiumcitrat	
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
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 320 943 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.
- 108 189 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
APOrtha Deutschland GmbH	Magnesiumcitrat	17000809/0	1
Arktis	Magnesiumcitrat	894P/2418	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1602028-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1808020-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1706007-01	2

- 99754 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30121 Chargen von 703 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* 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	108 189
Typ B	0	124	36	112 354
Typ C	0	6	0	99 754

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 %)	77,5000 % (> 75,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Riboflavinphosphat-Natrium	18,50	—
Levothyroxin-Natrium	29,22	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	35,32	—
Polymyxin-B-sulfat	45,24	—
Minoxidil	46,83	—
L-Glutathion	48,11	—
Bacitracin	50,73	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	29,49
21829	21829	0,00	27,56
24202	24202	0,00	31,05
24480	24480	0,00	31,40
21860	21860	0,00	24,09
22225	22225	0,00	32,38
21794	21794	0,00	31,52
23549	23549	0,00	30,14
22505	22505	0,00	26,03
23895	23895	0,00	28,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20812-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	5	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1707010	23552	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1806011	24156	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1707010	23608	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1605031-01	1

- 99 759 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	1	0	99 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8894 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	51,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	58,85
21749	20812	4,32	58,96
24488	24488	0,00	60,71
24773	24773	0,00	60,58
22682	22682	0,00	61,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20016-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	6	12	171

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Magnesiumhydroge...	15415014	23240	40	20160105
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1507010	21873	60	20150713*
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1510033	22233	60	20151117*
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1601005	22296	60	20160119*
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1701003	22992	40	20170124*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	173531	23788	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	182746	24397	40
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
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1802026	24064	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1811038	24425	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1904011	24620	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1907020	24777	40

- 112034 Spektren aus insgesamt 2283 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 529 Spektren von 179 *Apo-Ident*-Kunden aus 175 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 169 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/Sanacorp	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	90170	1
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	KNC0829J15	1
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	KNC1377J15	2
AHD	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389103	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance health	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389111	2
Anzag	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341710	1
Bombastus	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1608004-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12175807	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	11372901	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389106	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265505	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1214	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12175801	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	26101203	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12175810	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12238002	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12238012	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12238004	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12368003	9
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
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12368002	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	6081301	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12368017	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12091303	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13194601	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	27111306	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233904	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233905	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	411052-2-P	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233911	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	11021401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389103	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	11061403	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17061401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233913	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389111	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	133389111	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	7011504	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265511	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265504	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265514	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265513	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389108	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265521	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265516	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296712	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415001	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1604002-01	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	160100501	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415004	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265520	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341711	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341710	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	27101704	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17173404	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17353104	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	18216803	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	11372902	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415013	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389107	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265517	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296801	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415002	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415005	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12368014	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17173405	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233901	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	913M-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1014E-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	315E-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	516Q-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12368005	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415009	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341709	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1710007-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	133233907	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233910	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1601005-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	121033-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233907	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296701	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341707	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341708	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1507010-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	11044103	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415015	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17173401	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	90396169	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265503	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296709	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296710	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16E02-B03-321485	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415010	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17173406	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14I12-B02-298854	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296702	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1415013	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	18274602	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13194603	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415003	6
Caeolo/Gehe	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17173405	2
Cealo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12368014	1
Cealo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233907	2
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1079474	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1078434	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1077866	2
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	110600401	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1202034-01	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1306034-01	1
EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1311003-02	1
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1202034-02	1
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1311003-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1306034-02	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	140402301	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1085730	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1507010-01	10
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1510033-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	160100501	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1601005-01	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16000456/0	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1604002-02	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1608004-01	21
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	160800401	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1701004-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1710007-01	9
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1608004-02	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1710001-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1404023-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1604002-001	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1211033-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	130603402	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1701003-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1311003-02	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	2114M1829	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1802026-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1808006-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1904011-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1407048-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	140704801	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	120800602	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1604002-012x	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1110026-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1705009-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1208006-01	3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1211033-02	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1501026-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1507010-02	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1705010-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1811038-01	6
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1080144	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1407048-02	3
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12G10-N01	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1056239	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13D30-N07	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14/12-B02-298854	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	3047166	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	11H05-N07	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14I12-B02-298854	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13B22-N03	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17G24-B03-341019	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13K11-B02-288161	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	18I20-B06-355658	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233901	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13K11-B02-288161	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14I12-B02	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16E02-B03-0326874	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16E02-B03-326874	1
Fiebig	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1802026-01	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1802721	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1800208	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1803714	2
Gehe Kassel	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14/12-B02-298854	1
Heidelberger Chlorella	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	90196	1
Heidelberger Chlorella/...	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	10032	1
Ichthyol/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14/12-B02-298854	1
Kehr	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	17173406	1
kögl	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1900910	1
L30	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1608004-01	1
lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	3054132	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Nowed18.08.2015	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	14265521	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	10163306	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341710	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1604002-01	32
Phoenix 15.10.14	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1311003-01	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1601005-01	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296702	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1604002-01	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15296710	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415010	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415015	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	16341709	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1608004-01	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1211033-01	2
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415005	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	151003301	2
Sanacaorp	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389108	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	12175802	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13233906	9
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1306034-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1311003-01	7
VDL;27.02.15	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	13389111	1
	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1311003-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...		1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	15415014	5
	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...	1510033-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...		2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...		1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was. ...		1

- 99 231 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 955 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	108 349
Typ B	0	480	0	112 034
Typ C	0	517	12	99 231

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 % (> 99,8881 %)	97,7316 % (> 97,1645 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gentamicinsulfat	21,23	—
Magnesiumcitrat	31,51	—
Levothyroxin-Natrium	40,33	—
Riboflavinphosphat-Natrium	42,86	—
Calciumcolaminphosphat	48,74	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21873	21873	0,00	21,36
22233	22233	0,00	21,23
22296	22296	0,00	21,78
22992	22992	0,00	22,56
21445	22233	3,24	21,39
23240	22992	2,67	22,77

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20429-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumorotat-Dihydrat	4	9	21

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Magnesiumorotat-...	162227	22638	40	20160809*
Caelo	Magnesiumorotat-...	16222701	23236	40	20160809
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1511021	22287	60	20151228*
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1707018	23615	40	20170907*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172157	23661	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172547	23799	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017	22784	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

- 112 154 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	14093607	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	151102101	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1707018-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-02	5
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1504002-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	16085017-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021-02	6
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000060461	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	13H06-N07	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	12G05-N03	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	160801701	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	16K22B01329783	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14/13-B05-305616	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14E20-B05-296005	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	130501102	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1407005-01	2

- 99 722 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	360	0	112 154
Typ C	0	37	1	99 722

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Manganorotat-Dihydrat	29,28	—
Aciclovir	80,91	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu 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	49,45
22638	22638	0,00	64,84
23236	22638	3,63	61,75
23615	23615	0,00	56,31

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumstearat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20707-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumstearat	6	6	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	21117	40	20130405
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*
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	20707	110	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	21084	40	1407310

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 339 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Magnesiumstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	162066	22763	40
Caelo	Magnesiumstearat	181533	24215	40
Caelo	Magnesiumstearat	183089	24354	40
Caelo	Magnesiumstearat	192527	24897	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1608022	22821	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1901033	24459	40

- 112274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	15305302	2
Caelo	Magnesiumstearat	18308916	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305315	3
Caelo	Magnesiumstearat	16206602	3
Caelo	Magnesiumstearat	16206610	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305307	1
Caelo	Magnesiumstearat	12040307	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095515	1
Caelo	Magnesiumstearat	15155001	2
Caelo	Magnesiumstearat	15305323	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1912I-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	914I-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	315E-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1116E-01834	1
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03-289435	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	1

- 99 738 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 110 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 339
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	19	3	99 738

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 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	86,3636 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wachs, gebleicht	36,22	—
Kakaobutter	37,17	—
Hartfett, pastilliert	43,56	—
Paraffin, mikrokristallin	45,87	—
Natriumdodecylsulfat	48,98	—
Cetylpalmitat 15	50,03	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21117	21084	23,80	75,72
20707	21084	13,02	39,65
21084	21084	0,00	50,57
23436	23436	0,00	56,35
21783	21783	0,00	30,33
22817	21783	4,06	34,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Manganorotat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **22311-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Manganorotat-Dihydrat	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22654	40
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22737	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumorotat-Dihydrat	21,69	—
Aciclovir	61,35	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22311	22311	0,00	47,19
23908	23908	0,00	40,78
24787	24787	0,00	43,10

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mannitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20118-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mannitol	6	22	399

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Mannitol	15197305	22581	40	20150720
Euro OTC	Mannitol	1508012	21884	60	20150827*
Euro OTC	Mannitol	1511025	22286	60	20151228*
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 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannitol	160140	22458	60
Caelo	Mannitol	16014013	22580	40
Caelo	Mannitol	162009	22614	40
Caelo	Mannitol	162121	22721	40
Caelo	Mannitol	170879	23296	40
Caelo	Mannitol	170450	23318	40
Caelo	Mannitol	172588	23800	40
Caelo	Mannitol	182654	24368	40
Caelo	Mannitol	182655	24385	40
Caelo	Mannitol	191654	24723	40
Euro OTC	Mannitol	1604008	22515	40
Euro OTC	Mannitol	1606031	22697	40
Euro OTC	Mannitol	1610027	22862	40
Euro OTC	Mannitol	1703043	23125	40
Euro OTC	Mannitol	1708005	23700	40
Euro OTC	Mannitol	1802004	23966	40
Euro OTC	Mannitol	1806024	24152	40
Euro OTC	Mannitol	1809008	24327	40
Euro OTC	Mannitol	1902011	24476	40
Euro OTC	Mannitol	1904025	24600	40
Euro OTC	Mannitol	1908019	24857	40
Fagron	Mannitol	18H16-B01	24817	40
Caelo	Mannitol	162121	23066	30
Caelo	Mannitol	160140	23299	40
Caelo	Mannitol	170879	23305	40

- 111 504 Spektren aus insgesamt 2273 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1397 Spektren von 376 *Apo-Ident*-Kunden aus 401 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 398 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	1230578	1
Caelo	Mannitol	1610027-01	3
ALH	Mannitol	1409016-01	1
ALH	Mannitol	1703043-01	1
ALH/EuRho	Mannitol	1802004-01	1
Alliance Health 12.08.2 ...	Mannitol	1404034-01	2
allianz	Mannitol	16212101	2
Allianz Healthcare 26.0...	Mannitol	1502022-01	1
Anzag	Mannitol	1310004-02	1
ANZAG	Mannitol	1211034-01	1
Apo Ident/ Noweda	Mannitol	1610027-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ApoIdent/Noweda	Mannitol	1610027-01	1
Apomix	Mannitol	1310004-01	1
Bombastus	Mannitol	16340301	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mannitol	14323138	2
Caelo	Mannitol	11219121	1
Caelo	Mannitol	13189203	8
Caelo	Mannitol	15184101	1
Caelo	Mannitol	1110009-02	1
Caelo	Mannitol	12105405	1
Caelo	Mannitol	11219124	2
Caelo	Mannitol	12105403	3
Caelo	Mannitol	12105404	3
Caelo	Mannitol	12105421	9
Caelo	Mannitol	11219122	1
Caelo	Mannitol	11D01-N10	1
Caelo	Mannitol	20151012-2	1
Caelo	Mannitol	12105438	2
Caelo	Mannitol	9204719	1
Caelo	Mannitol	10100026	2
Caelo	Mannitol	5031304	1
Caelo	Mannitol	12305710	8
Caelo	Mannitol	1211034-01	1
Caelo	Mannitol	9081303	1
Caelo	Mannitol	12305725	11
Caelo	Mannitol	23082013C	1
Caelo	Mannitol	12305726	1
Caelo	Mannitol	12305734	2
Caelo	Mannitol	24101306	1
Caelo	Mannitol	13189201	8
Caelo	Mannitol	13189206	1
Caelo	Mannitol	16011402	1
Caelo	Mannitol	1305043-02	3
Caelo	Mannitol	12305728	1
Caelo	Mannitol	13189226	4
Caelo	Mannitol	16061401	1
Caelo	Mannitol	13189222	3
Caelo	Mannitol	7071404	1
Caelo	Mannitol	14051204	8
Caelo	Mannitol	13189227	11
Caelo	Mannitol	14051207	1
Caelo	Mannitol	14051205	6
Caelo	Mannitol	2101401	1
Caelo	Mannitol	14051215	5
Caelo	Mannitol	14051208	2
Caelo	Mannitol	13K20-B01-287704	1
Caelo	Mannitol	1405127	1
Caelo	Mannitol	14051217	2
Caelo	Mannitol	14051224	2
Caelo	Mannitol	30121417	1
Caelo	Mannitol	10011501	1
Caelo	Mannitol	14051223	1
Caelo	Mannitol	14051216	3
Caelo	Mannitol	14051230	2
Caelo	Mannitol	14323101	3
Caelo	Mannitol	14051229	5
Caelo	Mannitol	30031502	1
Caelo	Mannitol	14323105	2
Caelo	Mannitol	14323115	4
Caelo	Mannitol	1502022-01	1
Caelo	Mannitol	1423120	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	14323120	1
Caelo	Mannitol	14323127	4
Caelo	Mannitol	14323125	2
Caelo	Mannitol	14323129	1
Caelo	Mannitol	15197303	1
Caelo	Mannitol	15197302	5
Caelo	Mannitol	1508012-02	1
Caelo	Mannitol	2274635	1
Caelo	Mannitol	48558	1
Caelo	Mannitol	15525	1
Caelo	Mannitol	15197314	6
Caelo	Mannitol	16D20-B03	1
Caelo	Mannitol	15197312	1
Caelo	Mannitol	15197327	1
Caelo	Mannitol	16212103	1
Caelo	Mannitol	162121	1
Caelo	Mannitol	160400801	1
Caelo	Mannitol	15197219	1
Caelo	Mannitol	16212109	4
Caelo	Mannitol	8031704	1
Caelo	Mannitol	16340302	6
Caelo	Mannitol	16200903	8
Caelo	Mannitol	1606031-02	1
Caelo	Mannitol	16200913	2
Caelo	Mannitol	17A12-B03	1
Caelo	Mannitol	17045001	3
Caelo	Mannitol	17045003	9
Caelo	Mannitol	1071701	1
Caelo	Mannitol	16200912	3
Caelo	Mannitol	1610018-01	1
Caelo	Mannitol	163403	1
Caelo	Mannitol	17045004	2
Caelo	Mannitol	16200924	6
Caelo	Mannitol	151117	1
Caelo	Mannitol	4516E-01844	1
Caelo	Mannitol	18121701	1
Caelo	Mannitol	17087908	6
Caelo	Mannitol	17045006	2
Caelo	Mannitol	17045009	9
Caelo	Mannitol	17I13-B02-340966	1
Caelo	Mannitol	17045010	4
Caelo	Mannitol	17045008	5
Caelo	Mannitol	17087907	1
Caelo	Mannitol	17J30-B10-3434414	1
Caelo	Mannitol	9061808	1
Caelo	Mannitol	17360110	1
Caelo	Mannitol	1708005-01	1
Caelo	Mannitol	27101802	1
Caelo	Mannitol	18D09-B13-352214	1
Caelo	Mannitol	18D09-B12-351437	1
Caelo	Mannitol	18265502	3
Caelo	Mannitol	17258819	3
Caelo	Mannitol	17258831	1
Caelo	Mannitol	13189228	1
Caelo	Mannitol	16014014	1
Caelo	Mannitol	16212102	10
Caelo	Mannitol	13095013	1
Caelo	Mannitol	16340301	12
Caelo	Mannitol	16200908	2
Caelo	Mannitol	15197319	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	14323124	2
Caelo	Mannitol	14051209	7
Caelo	Mannitol	17360115	2
Caelo	Mannitol	18265506	1
Caelo	Mannitol	1400434-01	1
Caelo	Mannitol	1409016-01	1
Caelo	Mannitol	17360101	7
Caelo	Mannitol	16014013	1
Caelo	Mannitol	1205016-02	2
Caelo	Mannitol	12305724	5
Caelo	Mannitol	17045002	11
Caelo	Mannitol	15K25-B04	1
Caelo	Mannitol	1612101	1
Caelo	Mannitol	16014016	1
Caelo	Mannitol	170450	1
Caelo	Mannitol	14323138	21
Caelo	Mannitol	17087915	1
Caelo	Mannitol	14323103	2
Caelo	Mannitol	13189207	8
Caelo	Mannitol	17360108	10
Caelo	Mannitol	12305725-3444311112	1
Caelo	Mannitol	1404034-01	2
Caelo	Mannitol	16G27-B03	1
Caelo	Mannitol	13189208	6
Caelo	Mannitol	14323114	3
Caelo	Mannitol	16212104	2
Caelo	Mannitol	17258812	3
Caelo	Mannitol	1809008-01	3
Caelo	Mannitol	11(16200912)	1
Caelo	Mannitol	16200901	2
Caelo	Mannitol	12305740	2
Caelo	Mannitol	17258808	2
Caelo	Mannitol	1508012-01	2
Caelo	Mannitol	1621212	1
Caelo	Mannitol	16200904	2
Caelo	Mannitol	15197329	1
Caelo	Mannitol	16014005	8
Caelo	Mannitol	16236603	1
Caelo	Mannitol	17087916	13
Caelo	Mannitol	200218P302	1
Caelo	Mannitol	12305709	16
Caelo	Mannitol	16212101	10
Caelo	Mannitol	18265507	1
Caelo	Mannitol	13189215	17
Caelo	Mannitol	4414E-01844	1
Caelo	Mannitol	15D28-B02-309192	4
Caelo	Mannitol	16212106	4
Caelo	Mannitol	17087909	1
Caelo	Mannitol	E911K	1
Caelo	Mannitol	17360112	5
Caelo	Mannitol	18265411	2
Caelo	Mannitol	18265505	1
Caelo	Mannitol	18265508	3
Caelo	Mannitol	12105420	7
Caelo	Mannitol	11003611	1
Caelo	Mannitol	11308807	2
Caelo	Mannitol	13189203-3566412081	1
Caelo	Mannitol	14323121	6
Caelo	Mannitol	14323126	4
Caelo	Mannitol	1519713	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	18265504	2
Caesar	Mannitol	1508012-1	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	13189207	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	14323119	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17087915	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265502	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17258820	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265408	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265420	5
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265409	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265431	1
ceal	Mannitol	17045006	1
cealo/phoenix	Mannitol	14323138	2
Celo	Mannitol	15197313	1
cesar&lorenz/Phönix	Mannitol	12305710	1
Defektur/eigen	Mannitol	1604008-01	1
Delta	Mannitol	1610027-01	1
EuRho	Mannitol	1911M-01844	1
EuRho	Mannitol	1205016-01	1
EuRho	Mannitol	1211034-02	1
EuRho	Mannitol	1211034-01	1
EuRho	Mannitol	1404034-01	1
EuRho	Mannitol	1404034-02	2
EuRho	Mannitol	1502022-02	1
EuRho	Mannitol	1508012-01	6
EuRho	Mannitol	1511025-01	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-02	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-01	1
EuRho/Noweda	Mannitol	1703043-01	1
EuRho/Phoenix	Mannitol	1508012-01	1
EuRho/Sanac	Mannitol	1305043-01	1
Euro OTC	Mannitol	111100009-02	1
EuRhoPha	Mannitol	1404034-01	1
Euro OTC	Mannitol	16040008-01	1
Euro OTC	Mannitol	E118T	1
Euro OTC	Mannitol	150801201	1
Euro OTC	Mannitol	160408-01	1
Euro OTC	Mannitol	1708005-02	3
Euro OTC	Mannitol	E671Z	1
Euro OTC	Mannitol	130504301	1
Euro OTC	Mannitol	1305043-02	14
Euro OTC	Mannitol	1310004-01	14
Euro OTC	Mannitol	13189216	2
Euro OTC	Mannitol	140403401	1
Euro OTC	Mannitol	1404036-02	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-02	6
Euro OTC	Mannitol	150202201	2
Euro OTC	Mannitol	150202202	1
Euro OTC	Mannitol	158012-01	1
Euro OTC	Mannitol	1511025-01	36
Euro OTC	Mannitol	151102501	2
Euro OTC	Mannitol	151105-01	1
Euro OTC	Mannitol	1604008-01	34
Euro OTC	Mannitol	1604008	1
Euro OTC	Mannitol	150916M	1
Euro OTC	Mannitol	1604002-01	1
Euro OTC	Mannitol	160601-01	1
Euro OTC	Mannitol	161129M/1604008-01	1
Euro OTC	Mannitol	1610027-01	26
Euro OTC	Mannitol	160027-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	170304301	2
Euro OTC	Mannitol	170304302	1
Euro OTC	Mannitol	e118t	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-02	3
Euro OTC	Mannitol	1806024/01	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-01	2
Euro OTC	Mannitol	1708005-05	1
Euro OTC	Mannitol	1703043-01	12
Euro OTC	Mannitol	1110009-02	4
Euro OTC	Mannitol	1104028-01	1
Euro OTC	Mannitol	10112014E	1
Euro OTC	Mannitol	14003402	1
Euro OTC	Mannitol	15002022-01	1
Euro OTC	Mannitol	1502022-02	5
Euro OTC	Mannitol	150801	1
Euro OTC	Mannitol	1703049-01	1
Euro OTC	Mannitol	1610027-02	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-01	15
Euro OTC	Mannitol	1110009-01	10
Euro OTC	Mannitol	1104028-03	3
Euro OTC	Mannitol	1205016-01	12
Euro OTC	Mannitol	1305043	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-01	18
Euro OTC	Mannitol	T03-07/1409016-01	1
Euro OTC	Mannitol	1511024-01	1
Euro OTC	Mannitol	160400	2
Euro OTC	Mannitol	1211034-01	9
Euro OTC	Mannitol	1502022/01	1
Euro OTC	Mannitol	1205016-02	2
Euro OTC	Mannitol	E976E	1
Euro OTC	Mannitol	17087908	1
Euro OTC	Mannitol	1704010-01	1
Euro OTC	Mannitol	1708005-01	22
Euro OTC	Mannitol	17/14	1
Euro OTC	Mannitol	1310004-02	7
Euro OTC	Mannitol	12105433	3
Euro OTC	Mannitol	1508012-02	13
Euro OTC	Mannitol	180200401	1
Euro OTC	Mannitol	180900802	1
Euro OTC	Mannitol	1904025-01	1
Euro OTC	Mannitol	160603101	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-1	1
Euro OTC	Mannitol	180219M/1708005-01	1
Euro OTC	Mannitol	1205016	1
Euro OTC	Mannitol	1902011-01	2
Euro OTC	Mannitol	1211034-02	14
Euro/Gehe	Mannitol	1508012-01	2
Euro OTC	Mannitol	1305043-01	12
Euro OTC	Mannitol	140403402	1
Euro OTC	Mannitol	16006031-01	1
Euro OTC	Mannitol	1606031-01	18
Euro OTC	Mannitol	1806024-01	4
Euro OTC	Mannitol	1006019-01	1
Euro OTC	Mannitol	13155710	1
Euro OTC	Mannitol	161002701	3
Euro OTC	Mannitol	1502022-01	15
Euro OTC	Mannitol	16H29-B02	1
Euro OTC	Mannitol	1703043-02	5
Euro OTC	Mannitol	1508012-01	26
Fagon	Mannitol	13K20-B01-292064	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	11L19-N15	1
Fagron	Mannitol	1302C004	2
Fagron	Mannitol	1302C005	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294194	2
Fagron	Mannitol	13E24N01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294193	1
Fagron	Mannitol	14G17-B06-301921	1
Fagron	Mannitol	12E24-N03	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07	2
Fagron	Mannitol	14G04-B07-296196	1
Fagron	Mannitol	296196	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301693	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287698	2
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301694	1
Fagron	Mannitol	15A26-B01-304717	4
Fagron	Mannitol	15I24-B04	1
Fagron	Mannitol	15K25-B04-317786	2
Fagron	Mannitol	16D20-B03-320486	1
Fagron	Mannitol	16D20-B03	1
Fagron	Mannitol	16G27-B03-324517	1
Fagron	Mannitol	16E11-B06	1
Fagron	Mannitol	16F27-B05-324516	1
Fagron	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02-331292	4
Fagron	Mannitol	16H25-B03-326639	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04-329317	2
Fagron	Mannitol	17D18-B03-335437	2
Fagron	Mannitol	17F27B04337912	1
Fagron	Mannitol	17D12-B01-334435	1
Fagron	Mannitol	17F27-B07	2
Fagron	Mannitol	17/13-B04-340968	1
Fagron	Mannitol	17/13-B10	1
Fagron	Mannitol	17F27-B04-337912	1
Fagron	Mannitol	17F27B04-337912	1
Fagron	Mannitol	17J23-B05-342007	2
Fagron	Mannitol	17J30-B09-343413	2
Fagron	Mannitol	720014-0001	1
Fagron	Mannitol	17F27-B07-338598	2
Fagron	Mannitol	17K29-B04-343940	1
Fagron	Mannitol	17L04-B03-345230	1
Fagron	Mannitol	17J04-B06-341798	1
Fagron	Mannitol	17A12-B02	1
Fagron	Mannitol	18D09-B13-352214	2
Fagron	Mannitol	18E25-B09-352755	2
Fagron	Mannitol	18E25-B07	1
Fagron	Mannitol	18G04-B13-354621	4
Fagron	Mannitol	18J25-B08-356984	1
Fagron	Mannitol	16F01-B03-322189	1
Fagron	Mannitol	17K29-B05	1
Fagron	Mannitol	14G004-B07-301692	1
Fagron	Mannitol	18J04-B05-355467	3
Fagron	Mannitol	16/28-B01-328593	1
Fagron	Mannitol	12K28-N01	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301685	1
Fagron	Mannitol	15B05-B04-304084	3
Fagron	Mannitol	17K29-B05-345229	2
Fagron	Mannitol	17J30309-343413	1
Fagron	Mannitol	16E11B07322830	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	17I13-B04-340968	1
Fagron	Mannitol	18A30-B08-346849	1
Fagron	Mannitol	15K17-B01-315560	2
Fagron	Mannitol	18E25-B08	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287706	1
Fagron	Mannitol	17I13-B03-340967	2
Fagron	Mannitol	19A14B04360505	1
Fagron	Mannitol	12J26-N15	1
Fagron	Mannitol	720014-0002	1
Fagron	Mannitol	17B08-B02	2
Fagron	Mannitol	11219122	1
Fagron	Mannitol	16E11-B04	1
Fagron	Mannitol	17I13B03340967	1
Fagron	Mannitol	17I13-B10	1
Fagron	Mannitol	18D09-B11-351436	2
Fagron	Mannitol	17F27-B05-337913	1
Fagron	Mannitol	18A30-B07-348872	1
Fagron	Mannitol	1502022-01	3
Fagron	Mannitol	14323121	1
Fagron	Mannitol	15K17-B03-314903	1
Fagron	Mannitol	16F27-B04-32483	1
Fagron	Mannitol	16H29-B02-326640	2
Fagron	Mannitol	16340301	1
Fagron	Mannitol	170612185	1
Fagron	Mannitol	17A12-B02-332068	1
Fagron	Mannitol	17D18-B01	1
Fagron	Mannitol	17I13-B11-341331	1
Fagron	Mannitol	17/13-B11-341331	1
Fagron	Mannitol	17J30-B10-343414	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301692	10
Fagron	Mannitol	16212103	1
Fagron	Mannitol	16G27-B05-325659	1
Fagron	Mannitol	17C28-B06	2
Fagron	Mannitol	18B23-B10-349553	2
Fagron	Mannitol	18J25-B07-356983	1
Fagron	Mannitol	18L03-B06-357782	1
Fagron	Mannitol	18L21-B04-358870	1
Fagron	Mannitol	18L21-B05-358871	2
Fagron	Mannitol	19A14-B03-360504	1
Fagron	Mannitol	17045002	1
Fagron	Mannitol	15K25-B06-318740	2
Fagron	Mannitol	16B24-B09-320013	2
Fagron	Mannitol	16E11-B07-322830	2
Fagron	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04	1
Fagron	Mannitol	E833Z	1
Fagrron	Mannitol	17C28-B05-33361	1
Fargon	Mannitol	12E24-N08	1
Fargon/ Noweda	Mannitol	15A26-B01-304717	1
Fragon	Mannitol	18D09-B13-352214	1
FragonFiebig	Mannitol	18A30-B07-348872	2
Fragron/Noweda	Mannitol	17A12-B04-330729	1
Gatt-Koller	Mannitol	1803827	2
Gehe	Mannitol	12E24-N08	1
Gehe	Mannitol	12J26-N15	1
Gehe	Mannitol	13E24-N01	1
Gehe	Mannitol	1508012-01	1
Gehe	Mannitol	15197313	1
Gehe	Mannitol	16200913	1
Gehe	Mannitol	17F27-B05-337913	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Mannitol	17L04-B03-345230	1
GEHE	Mannitol	130504301	1
GEHE	Mannitol	17B08-B04-334312	1
GEHE	Mannitol	17258808	1
gehe 10.12.13	Mannitol	1305043/01	1
GEHE 24.07.2014	Mannitol	1310004-02	1
Gehe/ Eurho	Mannitol	1205016-02	1
Caelo	Mannitol	12105433	6
Caelo	Mannitol	1310004-01	3
Caelo	Mannitol	16200916	2
Caelo	Mannitol	170800501	1
Gehe/Euro	Mannitol	1511025-01	1
Euro OTC	Mannitol	1802004-01	9
Fagron	Mannitol	13B01-B05-283812	1
Fagron	Mannitol	16H02-B01-325660	1
Fagron	Mannitol	16H29-B03-326641	1
Fagron	Mannitol	17A12-Bo3	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-01	4
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	13189221	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-02	1
Hirsch	Mannitol	12305725	1
JENNE	Mannitol	17258811	1
Klenk	Mannitol	1211034-02	2
Klenk	Mannitol	5224A110314	1
Klenk	Mannitol	1606031-01	2
Kögl	Mannitol	1900820	1
Linden-Apotheke	Mannitol	1205016-02	1
Noewda	Mannitol	15197319	1
Noweda	Mannitol	11219101	2
Noweda	Mannitol	11219138	1
Noweda	Mannitol	12105404	1
Noweda	Mannitol	1305043-01	1
Noweda	Mannitol	14323124	1
Noweda	Mannitol	15124-B05-314323	1
Noweda	Mannitol	15I24-B05-314323	1
Noweda	Mannitol	15K17-B01	1
Noweda	Mannitol	15B05-B06-304302	1
Noweda	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Noweda	Mannitol	1508012-01	1
Noweda	Mannitol	16L15-B05-329316	1
Noweda	Mannitol	P101P102P103	3
Noweda	Mannitol	1708005-01	3
Noweda	Mannitol	1205016-02	2
Caelo	Mannitol	12305736	4
Caelo	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Noweda29.04.2015	Mannitol	14323113	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-02	15
Euro OTC	Mannitol	1606031-02	7
Phagron	Mannitol	1302C004-279405	1
Phoenix	Mannitol	120501602	1
Phoenix	Mannitol	1310004-01	1
Phoenix	Mannitol	15197314	1
Phoenix	Mannitol	1708005-01	2
PHOENIX 24.04.2014	Mannitol	1310004-01	3
Phoenix WE 10.03.17 EK...	Mannitol	16340302	1
Caelo	Mannitol	16L15-B04-329317	1
Caelo	Mannitol	16200909	1
phönix	Mannitol	14323138	1
phönix	Mannitol	15197313	2
Phönix	Mannitol	120501602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Mannitol	12305723	1
Phönix	Mannitol	1211034-02	1
Phönix	Mannitol	1305043-01	1
Phönix	Mannitol	14051215	1
Phönix	Mannitol	16200924	2
PHÖNIX	Mannitol	16212102	1
PHÖNIX	Mannitol	17258823	2
PHÖNIX	Mannitol	17258821	1
PHÖNIX	Mannitol	16200923	1
Phönix WE:02.08.2016 ...	Mannitol	15197313	1
Caelo	Mannitol	17258809	4
Caelo	Mannitol	15197313	13
Primavera/Phoenix	Mannitol	1708005-01	1
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1508012-01	1
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1511025-01	1
Sana	Mannitol	17258809	2
Sanac	Mannitol	1610027-01	1
Sanacorp	Mannitol	1310004-01	1
Sanacorp	Mannitol	13189215	1
Sanacorp	Mannitol	16200903	1
Sanacorp	Mannitol	16200924	1
Sanacorp	Mannitol	17087916	1
Sanacorp	Mannitol	17258809	1
Sanacorp	Mannitol	17258808	1
Sanacorp E.K:19,49 -25...	Mannitol	17045009	1
Caelo	Mannitol	1205016-01	2
Caelo	Mannitol	15197301	13
Caelo	Mannitol	14323113	1
stumpf	Mannitol	1104028-02	1
VDL;21.11.14;3,98EUR	Mannitol	13189227	1
WE:16.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323124	1
WE:30.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323138	1
WE:Sanacorp 02.09.16 ...	Mannitol	16212101	1
WE:Sanacorp 25.10.2016 ...	Mannitol	16212102	2
xxxxx	Mannitol	xxxxx	1
Caelo	Mannitol	12305723	3
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Mannitol		1

- 98 363 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 735 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mannitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	108 349
Typ B	0	1009	1	111 424
Typ C	0	1389	8	98 348

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 % (> 99,8879 %)	99,4273 % (> 99,2126 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	48,69	—
Xylitol	57,85	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21884	21884	0,00	45,26
22286	22286	0,00	46,49
22581	22286	2,13	46,56
22883	22286	2,20	46,00
22884	21884	2,45	45,62
24579	21884	5,38	46,87
20980	20980	0,00	44,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melatonin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20553-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Melatonin	9	6	179

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618	60	1411054
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237	60	20151123*
Euro OTC	Melatonin	1709020	23889	40	20180105*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128	40	20180522*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128SI	40	20180522*
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892	40	20150717
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893	40	20150717

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 189 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Melatonin	163437	23036	40
Caelo	Melatonin	190946	24519	40
Euro OTC	Melatonin	1610040	22871	40
Euro OTC	Melatonin	1811004	24330	40
Euro OTC	Melatonin	1906031	24767	40
Euro OTC	Melatonin	1906030	24802	40
Caelo	Melatonin	163437	23036SI	40
Caelo	Melatonin	190946	24519SI	40
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237SI [†]	60
Euro OTC	Melatonin	1811004	24330SI	39
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892SI [†]	40
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893SI [†]	40

- 112015 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 534 Spektren von 174 *Apo-Ident*-Kunden aus 186 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 179 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance	Melatonin	15254316	1
Alliance	Melatonin	15254307	3
allianz	Melatonin	15254324	1
Alte Apotheke	Melatonin	15254328	1
Anzag	Melatonin	12321415	1
apo ident	Melatonin	1610040-02	1
Audor Pharma	Melatonin	ALC/MLT/170901	1
Bombastus	Melatonin	18210304	1
Caelo	Melatonin	16343705	1
Caelo	Melatonin	11267122	1
Caelo	Melatonin	1126109	1
Caelo	Melatonin	11267109	1
Caelo	Melatonin	11267119	1
Caelo	Melatonin	20021312	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	2313M03554	1
Caelo	Melatonin	11267126	2
Caelo	Melatonin	10071303	1
Caelo	Melatonin	12321416	5
Caelo	Melatonin	16121303	1
Caelo	Melatonin	13167309	1
Caelo	Melatonin	14110302	2
Caelo	Melatonin	15093004	2
Caelo	Melatonin	13167312	3
Caelo	Melatonin	20021505	1
Caelo	Melatonin	13167314	5
Caelo	Melatonin	15093002	2
Caelo	Melatonin	15093008	8
Caelo	Melatonin	15254305	7
Caelo	Melatonin	15254307	12
Caelo	Melatonin	15254319	10
Caelo	Melatonin	160125M	1
Caelo	Melatonin	15254327	1
Caelo	Melatonin	15254336	4
Caelo	Melatonin	15254333	1
Caelo	Melatonin	15254332	2
Caelo	Melatonin	16266908	4
Caelo	Melatonin	16266904	3
Caelo	Melatonin	15254325	1
Caelo	Melatonin	16266909	9
Caelo	Melatonin	16343710	9
Caelo	Melatonin	16343709	6
Caelo	Melatonin	16343708	9
Caelo	Melatonin	17305102	14
Caelo	Melatonin	1709020-01	1
Caelo	Melatonin	17305110	5
Caelo	Melatonin	17305105	9
Caelo	Melatonin	163437/13	1
Caelo	Melatonin	26051805	1
Caelo	Melatonin	17305113	3
Caelo	Melatonin	17305118	2
Caelo	Melatonin	17305114	3
Caelo	Melatonin	17/28-B04-345376	2
Caelo	Melatonin	17305119	3
Caelo	Melatonin	17350119	1
Caelo	Melatonin	18210311	2
Caelo	Melatonin	14110305	2
Caelo	Melatonin	14110308	3
Caelo	Melatonin	15254320	3
Caelo	Melatonin	15254338	6
Caelo	Melatonin	17305101-20180206Ma1	1
Caelo	Melatonin	16343713	8
Caelo	Melatonin	18210312	1
Caelo	Melatonin	18210319	2
Caelo	Melatonin	19128006	3
Caelo	Melatonin	17305116	2
Caelo	Melatonin	18210304	7
Caelo	Melatonin	14110316	1
Caelo	Melatonin	17305122	7
Caelo	Melatonin	1514E-03554	1
Caelo	Melatonin	12321422	4
Caelo	Melatonin	12321406	1
Caelo	Melatonin	13167301	8
Caelo	Melatonin	15093010	5
Caelo	Melatonin	150601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	17305106	3
Caelo	Melatonin	18210307	1
Caelo	Melatonin	18210306	6
Caelo	Melatonin	11267121	1
Caelo	Melatonin	14110314	2
Caelo	Melatonin	15254324	4
Caelo	Melatonin	16343707	2
Caelo	Melatonin	120009	1
Caelo	Melatonin	11267110	1
Caelo	Melatonin	11267120	4
Caelo	Melatonin	12321421	2
Caelo	Melatonin	13167302	1
Caelo	Melatonin	15093001	7
Caelo	Melatonin	15093013	2
Caelo	Melatonin	1524309	1
Caelo	Melatonin	15G06-B03-321299	1
Caelo	Melatonin	16343706	1
Caelo	Melatonin	13167310	1
Caelo	Melatonin	11267111	1
Caelo	Melatonin	11267102	1
Caelo	Melatonin	15254306	8
Caelo	Melatonin	15254308	7
Caelo	Melatonin	15254321	6
Caelo	Melatonin	15254331	3
Caelo	Melatonin	15254328	2
Caelo	Melatonin	117305118	1
Caelo	Melatonin	16343711	3
Caelo	Melatonin	17305104	1
Caelo	Melatonin	15093012	2
Caelo	Melatonin	17305101	2
Caelo	Melatonin	16343702	1
Caelo	Melatonin	17305115	1
Caelo	Melatonin	17305120	1
Caelo	Melatonin	18210308	1
Caelo	Melatonin	18210315	1
Caelo	Melatonin	19128003	2
Caelo	Melatonin	15254313	2
Caelo	Melatonin	16266906	1
Caelo	Melatonin	18210301	7
Caesar & Lorenz GmbH	Melatonin	17305106	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	17305106	1
Cealo	Melatonin	12321422	1
Cealo/Gehe	Melatonin	10296624	1
Euro OTC	Melatonin	1407028-02	3
Euro OTC	Melatonin	151004101	3
Euro OTC	Melatonin	161004001	1
Euro OTC	Melatonin	180401501	1
Euro OTC	Melatonin	1204003-02	12
Euro OTC	Melatonin	12001	2
Euro OTC	Melatonin	120400302	1
Euro OTC	Melatonin	1610040-01	2
Euro OTC	Melatonin	1709020-01	10
Euro OTC	Melatonin	17305106	1
Euro OTC	Melatonin	1906030-01	1
Euro OTC	Melatonin	120008	1
Euro OTC	Melatonin	1305029-01	8
Euro OTC	Melatonin	15254316	1
Euro OTC	Melatonin	1804015-01	3
Euro OTC	Melatonin	1407028-01	1
Euro OTC	Melatonin	1510041-01	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Melatonin	1610040-02	5
Fagron	Melatonin	11F09-N02	1
Fagron	Melatonin	12K13-N02	1
Fagron	Melatonin	13D12-N10	2
Fagron	Melatonin	13D12N10	1
Fagron	Melatonin	13e22-n12	1
Fagron	Melatonin	13E22N12	1
Fagron	Melatonin	13H21-N06	3
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297245	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03-291180	2
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297242	1
Fagron	Melatonin	13E22-N12	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297244	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306078	3
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321298	3
Fagron	Melatonin	16G06-B01-327131	3
Fagron	Melatonin	16G06-B01-324743	2
Fagron	Melatonin	16343702	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344440	2
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337089	2
Fagron	Melatonin	17128-B04-344439	1
Fagron	Melatonin	17128-B04	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-348747	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344438	2
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306077	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-327131	1
Fagron	Melatonin	16G06-B01-329142	1
Fagron	Melatonin	120009	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-344440	1
Fagron	Melatonin	13H21-N065x	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04	1
Fagron	Melatonin	1305029-01	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308426	2
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337091	1
Fagron	Melatonin	12G19-N03	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308427	5
Fagron	Melatonin	15G06-B03-318398	1
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337090	3
Fagron	Melatonin	16343708	1
Fargon GmbH & Co.KG	Melatonin	16G06-B01-324743	1
Farmalabor	Melatonin	P1800033-000	1
Farmalabor	Melatonin	R1804925	1
Farmalabor / Farmalabor	Melatonin	P1201556-000	1
Fgron	Melatonin	12G19-N03	1
Gehe	Melatonin	11L21-N04	1
Gehe	Melatonin	11/26-N07	1
Gehe	Melatonin	12G19-N03	2
Gehe	Melatonin	13D12-N10	1
Gehe	Melatonin	13E22-N12	1
Gehe	Melatonin	15254324	1
Gehe	Melatonin	1510041-01	1
GEHE	Melatonin	17I28-B04	1
GEHE	Melatonin	17I-28-B04	1
GEHE 22.03.2014	Melatonin	13167302	1
Caelo	Melatonin	16266903	1
gepepharm	Melatonin	15G06-B03-315183	1
Inresa	Melatonin	110005	1
Caelo	Melatonin	17I28-B04-345376	1
Koisser	Melatonin	140202	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
KS Pharma	Melatonin	XPS130428	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321299	2
Phoenix	Melatonin	15C20-B01	1
Phoenix 03.04.2014	Melatonin	12J19-N02	1
PHOENIX 14.04.2014	Melatonin	13E22-N12	1
phönix	Melatonin	15254308	1
Phönix	Melatonin	11267111	1
Phönix	Melatonin	APALC/MCT17030111	1
Phönix 02.01.15	Melatonin	13H21-N06	1
Phönix 02.01.2014	Melatonin	1204003-02	1
Phönix 19.02.2014	Melatonin	13167301	2
Caelo	Melatonin	15G06-B03-321298	2
Caelo	Melatonin	16266901	7
sanacorp	Melatonin	14110320	1
Sanacorp	Melatonin	11267119	1
Sanacorp	Melatonin	161004001	1
Sanacorp	Melatonin	161004002	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/161101M	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/170301M	2
Sanacorp	Melatonin	MLT/SEP/170901	1
Sanacorp	Melatonin	APMLT170901M	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/170901M	1
Sanacorp WE: 17.0518 EK...	Melatonin	1709020-01	1
Sanaorp	Melatonin	16343707	1
WE Sanacorp 28.11..2016...	Melatonin	15254324	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	5
Caelo	Melatonin	12321404	3
Caelo	Melatonin	12321415	3
Caelo	Melatonin	12321411	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	1
Sanacorp	Melatonin		1

- 99 226 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 940 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 189
Typ B	0	499	0	112 015
Typ C	0	506	28	99 226

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 % (> 99,8881 %)	94,7566 % (> 94,1948 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinhydrogentartrat	34,10	—
Natriumcromoglicat	36,52	—
Levothyroxin-Natrium	39,95	—
Ambroxolhydrochlorid	48,23	—
Serin	54,80	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24128	24128	0,00	42,96
20834	24128	19,93	51,06
20835	22237	4,05	44,50
22237	22237	0,00	43,54
23889	23889	0,00	43,12
20987	22237	3,85	44,44
21618	21618	0,00	44,40
22892	22237	1,94	43,41
22893	22237	2,65	43,19

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Menthol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20036-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Menthol	8	9	233

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Menthol	181522	24233	40	20180625*
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601	45	20140408
Euro OTC	Menthol	1509045	21932	60	20151008*
Euro OTC	Menthol	1603024	22657	40	20160429*
Euro OTC	Menthol	1608012	22825	40	20160902*
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	23596	40	20170116
Fagron	Menthol	18L04-T06-065445	24690	40	20181217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 304 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 435 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Menthol	160956	22452	60
Caelo	Menthol	170927	23312	40
Caelo	Menthol	171889	23668	40
Caelo	Menthol	183286	24666	40
Caelo	Menthol	192453	24877	40
Euro OTC	Menthol	1701014	23005	40
Euro OTC	Menthol	1705022	23427	40
Euro OTC	Menthol	1802003	23951	40
Euro OTC	Menthol	1905013	24599	40
Caelo	Menthol	170927	23645	40
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601 [†]	15

- 112079 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 948 Spektren von 440 *Apo-Ident*-Kunden aus 240 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 233 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Menthol	1305010-01	1
AHD	Menthol	18128014	1
Caelo	Menthol	1087209	1
Euro OTC	Menthol	15020006-02	1
Euro OTC	Menthol	1701014-01	12
Alliance Health 14.04..14	Menthol	1305010-02	1
Andreas Imhof	Menthol	8052015	1
Anzag	Menthol	12/19-N10	1
Anzag	Menthol	16L20-T04-044769	1
Euro OTC	Menthol	1608012-12	1
Fagron	Menthol	1219-N10	1
Apo-ident	Menthol	1509045-03	1
beyvers	Menthol	16095613	1
Caelo	Menthol	1046973	1
Caelo	Menthol	11202910	5
Caelo	Menthol	12020402	5

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	7111201	1
Caelo	Menthol	1202041	1
Caelo	Menthol	10008029-02	1
Caelo	Menthol	20200712-2	1
Caelo	Menthol	1204036-01	1
Caelo	Menthol	12020411	8
Caelo	Menthol	12246205	8
Caelo	Menthol	12246204	1
Caelo	Menthol	12020410	1
Caelo	Menthol	25051301	1
Caelo	Menthol	13103901	24
Caelo	Menthol	130501001	1
Caelo	Menthol	IntCh311052	1
Caelo	Menthol	750137	1
Caelo	Menthol	12246211	3
Caelo	Menthol	72173258	1
Caelo	Menthol	13159105	19
Caelo	Menthol	13G09-N09	1
Caelo	Menthol	29121103	1
Caelo	Menthol	687711	1
Caelo	Menthol	25041402	1
Caelo	Menthol	19051401	1
Caelo	Menthol	11091405	1
Caelo	Menthol	13377409	9
Caelo	Menthol	13377407	2
Caelo	Menthol	1410004-01	2
Caelo	Menthol	1403022-01	1
Caelo	Menthol	13377412	3
Caelo	Menthol	13377413	1
Caelo	Menthol	1403022-02	1
Caelo	Menthol	13103802	1
Caelo	Menthol	14183017	3
Caelo	Menthol	15076101	7
Caelo	Menthol	14183014	2
Caelo	Menthol	15076115	2
Caelo	Menthol	1507601	1
Caelo	Menthol	15363803	2
Caelo	Menthol	930716	1
Caelo	Menthol	15363809	6
Caelo	Menthol	160719M	1
Caelo	Menthol	15363810	12
Caelo	Menthol	16095602	2
Caelo	Menthol	161202M/15076111	1
Caelo	Menthol	16095606	14
Caelo	Menthol	16095604	1
Caelo	Menthol	15286216	1
Caelo	Menthol	16095609	1
Caelo	Menthol	2416	1
Caelo	Menthol	1705022-01	5
Caelo	Menthol	1701014-02	2
Caelo	Menthol	160956	1
Caelo	Menthol	62470307	1
Caelo	Menthol	171889035483	1
Caelo	Menthol	17188906	2
Caelo	Menthol	16095617	1
Caelo	Menthol	17328803	3
Caelo	Menthol	16081805	1
Caelo	Menthol	19091805	1
Caelo	Menthol	1802003-01	2
Caelo	Menthol	18128007	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	17078004	1
Caelo	Menthol	11202901	1
Caelo	Menthol	15286205	1
Caelo	Menthol	15363815	13
Caelo	Menthol	170822M/16095616	1
Caelo	Menthol	12246203	1
Caelo	Menthol	13159110	2
Caelo	Menthol	14183006	1
Caelo	Menthol	16098614	1
Caelo	Menthol	16095613	11
Caelo	Menthol	14183004	13
Caelo	Menthol	14183008	3
Caelo	Menthol	90(17328804)	1
Caelo	Menthol	91(18128009)	1
Caelo	Menthol	92(18128015)	1
Caelo	Menthol	15363804	11
Caelo	Menthol	1701014-01	1
Caelo	Menthol	18328605	1
Caelo	Menthol	14183012	3
Caelo	Menthol	170502201	1
Caelo	Menthol	16L20-T04-053177	1
Caelo	Menthol	16095614	9
Caelo	Menthol	5117A-01855	1
Caelo	Menthol	15363805	8
Caelo	Menthol	17188903	13
Caelo	Menthol	15076113	7
Caelo	Menthol	17328804	11
Caelo	Menthol	13377402	3
Caelo	Menthol	15286212	1
Caelo	Menthol	15076112	10
Caelo	Menthol	15076219	1
Caelo	Menthol	10157615	1
Caelo	Menthol	13159104	4
Caelo	Menthol	15286209	1
Caelo	Menthol	17078006	1
Caelo	Menthol	133774112	1
Caelo	Menthol	16095620	8
Caelo	Menthol	1738804	1
Caelo	Menthol	14183011	1
Caelo	Menthol	15076104	1
Caelo	Menthol	16095616	1
Caelo	Menthol	170101402	1
Caelo	Menthol	15076118	1
Caelo	Menthol	17078009	1
Caelo	Menthol	18128015	4
Fagron	Menthol	16L20-T04-053177	3
Fagron	Menthol	1807044-01	1
Caelo	Menthol	1608012-02	3
Caelo	Menthol	3912A-01855	1
Caelo	Menthol	1536815	1
Caelo	Menthol	1320260	2
Caelo	Menthol	314Q01855	1
Caelo	Menthol	814A-01855	1
Caelo	Menthol	515M-01855	1
Caelo	Menthol	15076215	1
Caelo	Menthol	1509045-03	1
Caelo	Menthol	5315I-01855	1
Caelo	Menthol	16095603	3
Caelo	Menthol	160956217188904	1
Caelo	Menthol	17351505	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	18128009	7
Caelo	Menthol	18152205	1
Caelo	Menthol	18152216	1
Caelo	Menthol	1410004-02	1
Caelo	Menthol	13377408	2
Caelo	Menthol	14183020	1
Caelo	Menthol	1603024-01	3
Caelo	Menthol	17351501	1
Caelo	Menthol	16095619	11
Caecolo/Gehe	Menthol	16096619	1
Caesar & Loretz	Menthol	15363809	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	17328804	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18128007	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	11202910	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	12020402	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	12020411	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	13103901	1
Caesar&Loretz,Phönix	Menthol	15076106	1
Caesar/Noweda	Menthol	12020403	1
Caesar/Noweda	Menthol	12246211	1
Caesar/Noweda	Menthol	15076111	2
Cealo	Menthol	1705022-01	1
E Plus	Menthol	1705022-01	1
Eurho	Menthol	170502201	1
EuRho	Menthol	2910A-01855	1
EuRho	Menthol	1204036-02	1
EuRho	Menthol	1305010-01	1
EuRho	Menthol	915A-01855	1
EuRho	Menthol	1603024-01	1
EuRho	Menthol	1701014-02	1
EuRho	Menthol	1705022-01	2
EuRho	Menthol	1046973	1
EuRho/Alliance	Menthol	1701014-01	1
Euro OTC	Menthol	1509045-03	8
Euro OTC	Menthol	1802003/01	1
Euro OTC	Menthol	170101401	1
Euro OTC	Menthol	1305010-02	6
Euro OTC	Menthol	130501002	1
Euro OTC	Menthol	1002019-03	1
Euro OTC	Menthol	14030222-02	1
Euro OTC	Menthol	1502006-01	16
Euro OTC	Menthol	150200601	1
Euro OTC	Menthol	1502006-02	16
Euro OTC	Menthol	1603021-01	1
Euro OTC	Menthol	1602024-01	1
Euro OTC	Menthol	160801201	2
Euro OTC	Menthol	20116	1
Euro OTC	Menthol	1608012-1	1
Euro OTC	Menthol	18121718	1
Euro OTC	Menthol	1705022-01	21
Euro OTC	Menthol	170502201	2
Euro OTC	Menthol	1807044_01	1
Euro OTC	Menthol	1701014_01	1
Euro OTC	Menthol	1204036-02	3
Euro OTC	Menthol	696773	1
Euro OTC	Menthol	1210017-02	11
Euro OTC	Menthol	1204036-1	1
Euro OTC	Menthol	6102014B	1
Euro OTC	Menthol	25021709	1
Euro OTC	Menthol	1608012-02	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Menthol	170101402	3
Euro OTC	Menthol	16L20-T04-053177	1
Euro OTC	Menthol	1905013-01	3
Euro OTC	Menthol	1204036-01	8
Euro OTC	Menthol	120403602	1
Euro OTC	Menthol	1305010-01	7
Euro OTC	Menthol	807862	1
Euro OTC	Menthol	1603024-01	34
Euro OTC	Menthol	973192	1
Euro OTC	Menthol	1111020-01	1
Euro OTC	Menthol	PM14	1
Euro OTC	Menthol	1403022-01	2
Euro OTC	Menthol	1502006	1
Euro OTC	Menthol	180704401	1
Euro OTC	Menthol	120-4036-02	2
Euro OTC	Menthol	1008029-01	1
Euro OTC	Menthol	1105028-01	1
Euro OTC	Menthol	1509045-01	4
Euro OTC	Menthol	1608012-01	22
Euro OTC	Menthol	141000401	1
Euro OTC	Menthol	1310J-01855	1
Euro OTC	Menthol	1410004-01	14
Euro OTC	Menthol	140322-01	1
Euro OTC	Menthol	1701014-2	1
Euro OTC	Menthol	1705022011	1
Euro OTC	Menthol	1807044-02	1
Euro Ph. / Gehe	Menthol	1701014-02	1
Euro OTC	Menthol	1701014-02	16
Euro OTC	Menthol	1807044-01	12
Euro OTC	Menthol	1210017-01	4
Euro OTC	Menthol	140302201	2
Euro OTC	Menthol	1410004-02	8
Euro OTC	Menthol	180200301	2
Euro OTC	Menthol	150904502	1
Euro OTC	Menthol	1001505	2
Euro OTC	Menthol	1802003-01	18
Euro OTC	Menthol	17050022-01	1
Europharm	Menthol	130501-01	1
Fagron	Menthol	11C01-N01	1
Fagron	Menthol	12Cos-N03	1
Fagron	Menthol	12F01-N14	2
Fagron	Menthol	12D23-N06	4
Fagron	Menthol	12G20-N02	3
Fagron	Menthol	11G19-N07	1
Fagron	Menthol	13D16-N09	7
Fagron	Menthol	13G09-N090204/520	1
Fagron	Menthol	13G09-N09	1
Fagron	Menthol	13J21-N04	2
Fagron	Menthol	14H29-M02	10
Fagron	Menthol	778301	1
Fagron	Menthol	14100041-01	1
Fagron	Menthol	1701014-02	1
Fagron	Menthol	16L20-To4	1
Fagron	Menthol	18G02-T30	1
Fagron	Menthol	16120T04-053177	1
Fagron	Menthol	12/19-N10	1
Fagron	Menthol	14H29-M04	1
Fagron	Menthol	750137	1
Fagron	Menthol	16L20T04044769	1
Fagron	Menthol	12C05-N03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Menthol	13D16-N090631/1300	1
Fagron	Menthol	1509045-03	1
Fagron	Menthol	12I19-N10	2
Fagron	Menthol	13016-N09	1
Fagron	Menthol	18G02-T30-062159	5
Fagron	Menthol	858607	1
Fagron	Menthol	18L04-T06-65445	1
Fiebig	Menthol	1705022-01	1
Fiebig	Menthol	16095625	1
Fiebig	Menthol	17328803	1
Finteler Apotheke	Menthol	16095614	1
Finze	Menthol	9221710	1
Frey & Lau GmbH/Noweda	Menthol	1509045-03	2
Fagron	Menthol	16L20-T04	1
Frey*Lau GmbH	Menthol	1305010-01	1
Frey+Lau	Menthol	926636	1
Frey+Lau GmbH	Menthol	1509045-02	1
Frey+Lau GmbH	Menthol	1603024-01	1
frey+Lau/jenne	Menthol	1087209	1
Gehe	Menthol	12020411	1
Gehe	Menthol	13D16-N09	1
Gehe	Menthol	13377412	1
Gehe	Menthol	1502006-02	1
Gehe	Menthol	16095602	1
Gehe	Menthol	1705022-01	1
Gehe	Menthol	1802003-01	1
GEHE	Menthol	16L20-T04-044769	1
Gehe/ 27.10.12 EuRho	Menthol	11219216	1
Fagron	Menthol	976035	1
Ichthyol / Phoenix	Menthol	16095603	1
Imhof	Menthol	15-5401	1
Kehr	Menthol	16095613	1
Kehr	Menthol	16095620	1
Euro OTC	Menthol	1705022	1
L10	Menthol	1705022-01	1
L12	Menthol	1603024-01	1
L12	Menthol	1802003-01	1
L12	Menthol	1807044-01	1
Menthol/Phoenix	Menthol	16L20-T04-044769	1
Nachprüfung	Menthol	123456	1
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286205	2
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286207	1
Noweda	Menthol	1204036-01	1
Noweda	Menthol	1410004-01	1
Noweda	Menthol	15363809	1
Noweda	Menthol	1701014-02	1
Noweda	Menthol	17188904	1
Euro OTC	Menthol	858607	1
Euro OTC	Menthol	1509045-02	10
Euro OTC	Menthol	721123	1
Euro OTC	Menthol	16095614	1
Phoenix	Menthol	750137	1
Phoenix	Menthol	1403022-02	1
Phoenix	Menthol	16095617	1
Phoenix	Menthol	16095625	1
Phoenix 15.04.2014	Menthol	12246211	1
Phoenix/Cealo	Menthol	1509045-01/4116F-018	1
Phonix	Menthol	1802003-01	1
phönix	Menthol	15363805	1
Phönix	Menthol	12246204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Menthol	13159105	1
Phönix Gotha	Menthol	1410004-01	1
Caelo	Menthol	17188904	12
Retest	Menthol	1305010-02	1
Sanacorp	Menthol	1204036-01	1
Sanacorp	Menthol	1210017-01	1
Sanacorp	Menthol	13103901	1
Sanacorp	Menthol	1305010-01	1
Sanacorp	Menthol	6/AKD3	1
Sanacorp	Menthol	16095613	1
Sanacorp	Menthol	16095619	1
Sanacorp	Menthol	17328804	1
Caelo	Menthol	15076106	9
Sanacorp WE:02.09.16 ...	Menthol	15363809	1
Caelo	Menthol	1/AD1	1
Fagron	Menthol	15076101	1
VDL; 9.23EUR; 28.09.15	Menthol	15076113	1
WE:Sanacorp 03.11.2016 ...	Menthol	15363810	1
Caelo	Menthol		3
Caelo	Menthol	13377404	16
Euro OTC	Menthol	1403022-02	9
Euro OTC	Menthol	1509045	2
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	9
Fagron	Menthol	18L04-T06-065445	1

- 98 812 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 891 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Menthol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	363	2	108 304
Typ B	0	414	21	112 079
Typ C	0	915	33	98 812

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 %)	99,4521 % (> 98,6301 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	95,1724 % (> 94,4828 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	96,5190 % (> 96,2025 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiol-Hemihydrat	82,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21443	24233	1,82	80,27
21601	21932	3,15	80,01
21932	21932	0,00	84,26
23596	22825	1,68	78,24
24233	24233	0,00	83,73
22825	22825	0,00	79,70
24690	22825	3,42	80,16
22657	22657	0,00	87,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mepivacainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20710-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mepivacainhydrochlorid	2	1	5

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Mepivacainhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 569 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01-322906	23212	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12E31-B40-305570	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12F20-N07	1

- 99754 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 569
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	6	0	99 754

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tretinoin	23,43	–
Ornithinaspartat	39,96	–
Tetracain Base	41,24	–
Methacholiniumchlorid	43,68	–
Ibuprofen	47,32	–
Captopril	48,85	–
Kolophonium	50,97	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	24,10
21672	21672	0,00	23,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mesalazin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21772-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mesalazin	5	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Mesalazin	1602005	22518	40	20160218*
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	22925	40	20160218
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356	60	20150827
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	22929	40	20161128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1611019	22872	40
Euro OTC	Mesalazin	1902013	24477	40
Fagron	Mesalazin	17A17-B03-336444	23934	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 35 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1602005-02	3
Fagron	Mesalazin	18C30-B05-353048	4
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	2
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	1
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	24
Fagron	Mesalazin		1

- 99 725 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 369
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	32	3	99 725

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 % (> 99,8881 %)	91,4286 % (> 82,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Miconazolnitrat	35,95	–
Midazolamhydrochlorid	45,46	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22518	22518	0,00	54,02
21772	21772	0,00	40,63
21887	21772	7,60	42,99
22356	22518	3,31	51,49
22929	22518	5,28	49,68
22925	22518	1,23	54,16

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Metamizol-Natrium-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	22634-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Metamizol-Natrium-Monohydrat	2	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 589 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	15362815	22726	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	170584	23924	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	161610	23313	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	17058404	2

- 99 758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 589
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	2	0	99 758

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 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	20,87	–
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	53,81	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22634	22634	0,00	60,36
22666	22634	3,98	59,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Methacholiniumchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20733-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Methacholiniumchlorid	7	3	19

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Methacholiniumchlorid	
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21251	40	20130827
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21592	60	20130827
Caelo	Methacholiniumch...	162293	22635	40	20160815*
Caelo	Methacholiniumch...	16229304	22661	40	20160815
Caelo	Methacholiniumch...	16229301	22662	40	20160815
Fagron	Methacholiniumch...	12F01-N04	20733	60	1403251
Fagron	Methacholiniumch...	16L20-B01-329966	22976	40	20170123
Fagron	Methacholiniumch...	16L20-B01-329968	22977	40	20170123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	24287	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21590	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592SI [†]	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	162293	22635SI [†]	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229304	22661SI [†]	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229301	22662SI [†]	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23624	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329966	22976SI [†]	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	22977SI [†]	40

- 111914 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
anzag 18.12.14 25,19	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296209	1
Caelo	Methacholiniumchlorid	16329901	2
Caelo	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334377	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296210	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	10031504	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	24061503	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	312160	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315523	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315831	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334377	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13121712	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334378	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	4
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329970	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13/13-N03	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14K20-B03-300973	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	13G10-N05	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346563	1
Phoenix/Cealo	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	1

- 99 733 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	595	5	111 914
Typ C	0	26	1	99 733

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 %)	99,1667 % (> 98,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxybuprocainhydrochlorid	51,89	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21592	20733	7,66	67,05
22635	22635	0,00	79,73
22662	22635	7,57	78,34
20733	20733	0,00	71,87
21251	20733	5,54	72,20
22661	20733	6,88	74,28
22976	20733	4,27	69,71
22977	20733	6,67	73,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methionin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20971-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Methionin	6	6	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Methionin	15404102	22727	40	AR-17-FG-000285-02
Caelo	Methionin	16274007	23258	40	20161014
Euro OTC	Methionin	L1404041-01	21751	60	20140508
Euro OTC	Methionin	1602012	22368	60	20160219*
Fagron	Methionin	12K01-N03	20971	40	1402432
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	21786	60	20140108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methionin	190211	24513	40
Euro OTC	Methionin	1609024	22787	40
Euro OTC	Methionin	1703042	23126	40
Euro OTC	Methionin	1710008	23777	40
Euro OTC	Methionin	1904012	24674	40
Euro OTC	Methionin	1909004	24851	40

- 112274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methionin	17257502	1
Caelo	Methionin	16274002	1
Euro OTC	Methionin	1602012-01	1
Fagron	Methionin	13G09-N02	1
Fagron	Methionin	15A15-B08-307753	1

- 99 755 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 369
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	5	0	99 755

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tretinoin	45,36	–
Kolophonium	51,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22727	22727	0,00	45,36
23258	22727	2,89	45,70
20971	20971	0,00	75,73
21751	22368	3,43	73,83
21786	22368	4,36	74,90
22368	22368	0,00	72,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methoxsalen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20233-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Methoxsalen	7	4	58

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167	40	20160415
Caelo	Methoxsalen	170781	23333	40	20170427*
Caelo	Methoxsalen	170781	23346	40	20170427*
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555	60	20130805
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862	60	20150706*
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785	40	20160913*
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165	40	20151124
Fagron	Methoxsalen	18A12-B50-355102	24697	40	20181112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166	40
Caelo	Methoxsalen	191960	24760	40
Euro OTC	Methoxsalen	1802021	24070	40
Euro OTC	Methoxsalen	1904009	24774	40
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166SI	33
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167SI [†]	37
Caelo	Methoxsalen	170781	23333SI [†]	40
Caelo	Methoxsalen	170781	23346SI [†]	36
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

- 112044 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 85 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Methoxsalen	15244204	1
AHD	Methoxsalen	16103019	1
AHD	Methoxsalen	1608019-02	1
AHD	Methoxsalen	17078101	1
AHD	Methoxsalen	17078108	2
Anzag	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP15244213M	6
Audor Pharma	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	6
Audor Pharma	Methoxsalen	15244213	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP1011024-01M	1
Audor Pharma	Methoxsalen	1203009M	1
Audor Pharma	Methoxsalen	APHCFMPC18003M	1
Caelo	Methoxsalen	11376413	2
Caelo	Methoxsalen	15099802	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	Methoxsalen	15244211	1
Caelo	Methoxsalen	1802021-01	1
Caelo	Methoxsalen	16/079/M	1
Caelo	Methoxsalen	15244204	3
Caelo	Methoxsalen	15244216	1
Caelo	Methoxsalen	11376420	1
Caelo	Methoxsalen	15244209	1
Caelo	Methoxsalen	17078108	1
Caelo	Methoxsalen	1409003-01	5
Caelo	Methoxsalen	14F06-B05-296501	1
Caelo	Methoxsalen	1409003-02	1
Caelo	Methoxsalen	11376433	1
Caelo	Methoxsalen	1503009-01	2
Caelo	Methoxsalen	15244205	2
Caelo	Methoxsalen	17078101	1
Caelo	Methoxsalen	1136428	1
EuRho	Methoxsalen	1104010-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1203009-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	140900302	1
Euro OTC	Methoxsalen	150300901	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-02	8
Euro OTC	Methoxsalen	1104010-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-02	7
Euro OTC	Methoxsalen	1306041-01	3
Euro OTC	Methoxsalen	120901501	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-01	2
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-01	11
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-02	7
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-02	2
Euro OTC	Methoxsalen	1802021-01	6
Euro OTC	Methoxsalen	1209015-01	4
Euro/Phönix	Methoxsalen	1608019-02	1
Euroo	Methoxsalen	1503009-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-01	16
Fagron	Methoxsalen	11f21-n02	1
Fagron	Methoxsalen	11D07-N16	1
Fagron	Methoxsalen	12E02-N05	2
Fagron	Methoxsalen	12G02-N14	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296500	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-301978	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-318166	5
Fagron	Methoxsalen	21111814	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-316262	1
Fagron	Methoxsalen	MS01/13-14	1
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	1
Fagron	Methoxsalen	15C10-B99-306266	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-309644	1
Fagron	Methoxsalen	2111A-03262	2
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03	1
Fagron	Methoxsalen	14f06-b05-296500	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296501	2
Herbal Creations	Methoxsalen	1608019-01	1
Herbal creations/Caesar...	Methoxsalen	15244208	1
Herbal creations/Caesar...	Methoxsalen	15244212	1
Herbal Creations/Caesar...	Methoxsalen	15244205	1
Herbal Creations/Caesar...	Methoxsalen	15244203	1
Nachprüfung	Methoxsalen	4211Q-03262	1
Noweda	Methoxsalen	11D07-N16	2
Noweda	Methoxsalen	140900302	1
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Methoxsalen	14F06-B05-296502	1
PHOENIX 18.02.14	Methoxsalen	1306041-01	2
Phönix	Methoxsalen	1608019-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	160801902	1
Phytoceut.Ltd	Methoxsalen	1503009-01	3
Sanacorp	Methoxsalen	1AKD6	1
Say Phytoceut. Ltd	Methoxsalen	1209015-01	3
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	1

- 99 586 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 065 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methoxsalen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	108 309
Typ B	0	399	71	112 044
Typ C	0	174	0	99 586

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 %)	84,8936 % (> 84,2553 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 96,5517 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	64,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,90	69,44
21862	21862	0,00	68,88
22785	22785	0,00	69,45
23165	23333	4,32	66,89
23167	23333	2,40	64,33
23333	23333	0,00	64,15
23346	23346	0,00	60,86
24697	22785	5,86	68,90

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Methyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20345-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas; Methylum parahydroxybenzoicum; Nipagin® M

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Methyl-4-hydroxybenzoat	6	9	87

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Methyl-4-hydroxybenzoat	
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Propyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	181769	24223	40	20180824*
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1205025-01	20697	40	20120601
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1601037	22305	60	20160119*
Fagron	Methyl-4-hydroxy...	14L30-T01-018345	23223	40	20150309
Fagron	Methyl-4-hydroxy...	19B05-T03-062158	24588	40	20190228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302	24711	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	192334	24886	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
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1909009	24852	40

- 112134 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 242 Spektren von 179 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 87 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	1
Anzag	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13B25-N03	2
Bombastus	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1108211930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	9011303	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345120	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13081308	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251605	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090003	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268802	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	6091402	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268819	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120208	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12081502	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063813	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444911	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444913	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444905	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256104	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1816903	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176903	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063818	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444916	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268815	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	7
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	16
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345103	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	12
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251619	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256103	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	9
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251611	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15222203	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063802	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343013	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	111003301	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1251624	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298101	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176910	1
Caesar&Loretz	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Caesar/Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	1
Cealo/Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256104	1
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat	100912PML01	1
EuRho	Methyl-4-hydroxybenzoat	110403101	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009-01	4
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1009022-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1406005-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1758101	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	EA2781	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-01	10
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	280903701	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	172620	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	140600501	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	4
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1502009-01	8
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-02	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-02	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2606022	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4312I-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-01	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1902025-01	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12H02-N08	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	20111125-1	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13E27-N09	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18-N01	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	1
Gatt-Koller	Methyl-4-hydroxybenzoat	1803308	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	6112/01142814	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090020	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819/1210217	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	290114PML01	1
L30	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	2
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	2AKD3	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343010	1
PHÖNIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	1
Phönix 14.01.2014	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
phönix 4.12.2013	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011/01	1
Sanacorp E.K :2,76 - ...	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat		1

- 99 518 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 040 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	380	0	112 134
Typ C	0	240	2	99 518

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 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,1736 % (> 97,9339 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	32,79	—
Chloramphenicol	37,26	—
Levothyroxin-Natrium	40,90	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	49,41	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,35	56,16
20697	24223	5,37	56,02
22305	22305	0,00	54,61
23223	22305	7,09	53,75
24223	24223	0,00	55,55
24588	22305	9,56	52,99

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Methylcellulosen
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20705-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s); Hypromellose 4000; Hypromellose E4M Prem; Hypromellosum E4M Prem; Klucel GF®; 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	4	2	5
Hypromellose 4000	3	3	100
Methylcellulose	4	2	39

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe
Hypromellose 4000	
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylcellulose	
Cellulose, mikrokristallin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s)	Validierung mit Typ B-Spektren
Hydroxyethylcellulose (15.000 mPa · s)	Validierung mit Typ B-Spektren
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar); ergänzende Prüfung erforderlich, da in gleicher Substanzgruppe

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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*
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20919	40	1402056
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20931	40	20130529
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	21702	45	20141217
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	22609	40	20150727
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570	60	20130517
Caelo	Methylcellulose	160602	22457	60	20160323*
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	20705	40	1402447
Fagron	Methylcellulose	15H04-B07-331291	23224	40	20150824

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 565 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 108 104 Spektren aus insgesamt 1901 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 einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345009	23123	40
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	17355801	23974	40
Caelo	Hypromellose 4000	162244	22757	40
Caelo	Hypromellose 4000	171150	23284	40
Caelo	Hypromellose 4000	190696	24516	40
Caelo	Methylcellulose	171704	23627	40
Caelo	Methylcellulose	183318	24560	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2288 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 425 Spektren von 232 *Apo-Ident*-Kunden aus 153 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 143 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	13031309	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	14189801	2
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15129707	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345008	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	13031306	1
AHD	Hypromellose 4000	16H23-B02-325994	1
Fagron	Hypromellose 4000	12D03-N03	1
Alliance Health 27.12.2...	Hypromellose 4000	13D03-N03	1
Caelo	Hypromellose 4000	12098702	1
Caelo	Hypromellose 4000	12215504	2
Caelo	Hypromellose 4000	12215505	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155004	10
Caelo	Hypromellose 4000	13155002	1
Caelo	Hypromellose 4000	12239502	1
Caelo	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	1
Caelo	Hypromellose 4000	14338802	1
Caelo	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	3
Caelo	Hypromellose 4000	16224403	13
Caelo	Hypromellose 4000	16224409	3
Caelo	Hypromellose 4000	16224408	1
Caelo	Hypromellose 4000	171150085501	1
Caelo	Hypromellose 4000	17115008	4
Caelo	Hypromellose 4000	17132101	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132102	2
Caelo	Hypromellose 4000	5121818	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132111	2
Caelo	Hypromellose 4000	13d03-n03	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132105	8
Caelo	Hypromellose 4000	18132109	3
Caelo	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Caelo	Hypromellose 4000	18D04-B03-355144	1
Caelo	Hypromellose 4000	17115005	15
Caelo	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224401	6
Caelo	Hypromellose 4000	16224406	2
Caelo	Hypromellose 4000	180215H/17115004	1
Caelo	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Caelo	Hypromellose 4000	13100304	2
Caelo	Hypromellose 4000	16224407	6
Caelo	Hypromellose 4000	19069601	4
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	18132105	1
Ceal/Gehe	Hypromellose 4000	18132101	1
DOW Chemical Company Mi...	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Euro OTC	Hypromellose 4000	18132105	1
Fagron	Hypromellose 4000	12A30-N02	3
Fagron	Hypromellose 4000	20110612-2	1
Fagron	Hypromellose 4000	10G09-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	12E02-N03	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	1A01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	1K01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	4
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294711	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296851	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C-05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	5
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11	3
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302119	1
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05	1
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose 4000	3G08012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318276	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B-16-B07-321327	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321579	1
Fagron	Hypromellose 4000	16H23-B02-332066	6
Fagron	Hypromellose 4000	349970	1
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03	2
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-352746	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180J45013	1
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-35144	1
Fagron	Hypromellose 4000	17115005	1
Fagron	Hypromellose 4000	2H12012N12	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302118	6
Fagron	Hypromellose 4000	YI16012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	13h09-m04	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-325280	3
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-350745	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302121	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03-N03	7
Fagron	Hypromellose 4000	ZH19012N12	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08B14314185	2
Fagron	Hypromellose 4000	18A17-B04-345100	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321328	1
Fagron	Hypromellose 4000	12H20-N05	1
Fagron	Hypromellose 4000	13E02-B03-290532	1
Fagron	Hypromellose 4000	700182-0001	2
Fagron	Hypromellose 4000	14g02-b11-302118	2
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-314845	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-323114	3
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-348465	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16_B07	1
Fagron	Hypromellose 4000	325994	1
Fagron	Hypromellose 4000	18A17-B04-346208	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Fagron	Hypromellose 4000	1J31012N11	3
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	8
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318531	8
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13H09-N04	9
Fragon/Phoenix	Hypromellose 4000	18D04-b03-349970	1
FRAGON/Poenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-18276	1
Gatt-Koller / Phoenix	Hypromellose 4000	14C05-B03-291647	2
Gehe	Hypromellose 4000	14G02-B11	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Hypromellose 4000	17115008	1
GEHE	Hypromellose 4000	16H23-B02	1
GEHE	Hypromellose 4000	18A17-B04	3
GEHE	Hypromellose 4000	18049201	1
Gehe / 26.10.12 Fragon	Hypromellose 4000	9D30-N05	1
Caelo	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224404	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132101	8
Fagron	Hypromellose 4000	14c05-B03-294708	1
Jenne	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Kehr	Hypromellose 4000	17115005	1
L12	Hypromellose 4000	16224406	1
L12	Hypromellose 4000	17115008	1
Nachprüfung 2609	Hypromellose 4000	11H26-N01	1
Noweda	Hypromellose 4000	1315505	1
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-310845	2
Phoenix	Hypromellose 4000	13E02-B03	1
Phoenix	Hypromellose 4000	14c05-b03-294708	1
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07	2
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	1
Phonix	Hypromellose 4000	13H09-N04	1
Phönix	Hypromellose 4000	16224403	1
PHÖNIX	Hypromellose 4000	16H23-B02-325994	1
Phönix Gotha	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Fagron	Methylcellulose	131301 (09)	1
Caelo	Methylcellulose	12044931	2
Caelo	Methylcellulose	10247604	1
Caelo	Methylcellulose	12044918	2
Caelo	Methylcellulose	12044907	1
Caelo	Methylcellulose	12044927	6
Caelo	Methylcellulose	13021401	1
Caelo	Methylcellulose	20021401	1
Caelo	Methylcellulose	5081404	1
Caelo	Methylcellulose	14197502	6
Caelo	Methylcellulose	15179602	11
Caelo	Methylcellulose	16060206	12
Caelo	Methylcellulose	16060210	10
Caelo	Methylcellulose	16060202	1
Caelo	Methylcellulose	16284004	1
Caelo	Methylcellulose	18045101	3
Caelo	Methylcellulose	1628404	1
Caelo	Methylcellulose	18331803	3
Caelo	Methylcellulose	12044917	1
Caelo	Methylcellulose	18045107	1
Caelo	Methylcellulose	15179605	7
Caelo	Methylcellulose	14197513	1
Caelo	Methylcellulose	13130121	3
Caelo	Methylcellulose	14197514	7
Caelo	Methylcellulose	18045114	2
Caelo	Methylcellulose	13130104	5
Caelo	Methylcellulose	12044922	2
Caelo	Methylcellulose	17170405	3
Caelo	Methylcellulose	16284003	3
Caelo	Methylcellulose	16284006	6
Caelo	Methylcellulose	13130109	5
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	12044922	1
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	18331803	1
Euro OTC	Methylcellulose	10247609	1
Euro OTC	Methylcellulose	16284003	1
Euro OTC	Methylcellulose	15179602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylcellulose	13E02-B03-290531	3
Fagron	Methylcellulose	13/26-N04	1
Fagron	Methylcellulose	15G08B14314845	1
Fagron	Methylcellulose	12H06-N06	2
Fiebig	Methylcellulose	18045101	1
Gatt-Koller	Methylcellulose	18045107	1
Gehe	Methylcellulose	16284003	1
L12	Methylcellulose	16284003	1
L12	Methylcellulose	17170405	1
Phoenix/Cealo	Methylcellulose	17170404	1
Bombastus	Methylcellulose	17170405	1
Sanacorp	Methylcellulose	1717405	1
Sanacorp	Methylcellulose	18331803	1
Caelo	Methylcellulose	12044903	2
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345001	1
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	3
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	5
Caelo	Methylcellulose	13130115	6

- 99 335 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 975 Chargen von 701 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	565	0	108 104
Typ B	0	267	13	112 234
Typ C	0	409	16	99 335

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 % (> 98,9381 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	95,3571 % (> 94,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	96,2353 % (> 95,5294 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	34,10	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	35,66	—
Hydrocortison	36,14	—
Menthol	48,68	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24249	24249	0,00	49,46
20686	20686	0,00	47,12
20919	20919	0,00	47,66
20931	20919	2,41	48,82
21702	20919	9,22	46,02
22609	20705	10,28	54,85
20705	20705	0,00	60,30
21570	20705	8,20	60,85
22457	22457	0,00	60,23
23224	20705	5,21	59,96
21767	21767	0,00	46,87
22258	21767	9,02	47,48

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcobalamin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20743-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Methylcobalamin	8	1	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
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 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031	23885	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043-02	1

- 99757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108269
Typ B	0	39	1	112474
Typ C	0	3	0	99757

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 % (> 99,9893 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cyanocobalamin	11,19	—
Bacitracin	14,73	—
Capsaicin, natürlich	17,75	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	20,00	—
Ethinylestradiol	27,95	—
Minoxidil	34,63	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	35,10	—
Prednison	36,22	—
Estradiol-Hemihydrat	37,02	—
Magnesiumcitrat	39,85	—
L-Glutathion	44,72	—
Glycyrrhizinsäure	45,02	—
Polymyxin-B-sulfat	45,93	—
Levothyroxin-Natrium	47,46	—
Aescin, wasserlöslich	48,65	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22379	22379	0,00	17,98
24072	24072	0,00	15,78
24775	24775	0,00	15,49

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21721	21721	0,00	17,75
24311	24311	0,00	18,95
22234	22234	0,00	14,73
20743	20743	0,00	23,03
22239	22239	0,00	22,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylprednisolon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20953-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Methylprednisolon	3	3	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Methylprednisolon	
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	22275SI	45	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354	45	20151026
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI	45	20151026
Fagron	Methylprednisolon	18E16-B02-B02-358166	24572	40	20180611

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112284 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Methylprednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	1
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05	1

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 409
Typ B	0	230	0	112 284
Typ C	0	1	1	99 758

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 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	27,15	—
Cyanocobalamin	28,46	—
Bacitracin	39,09	—
Magnesiumcitrat	46,33	—
Triamcinolon, mikronisiert	48,58	—
Prednison	54,11	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22275	22275	0,00	30,38
24572	22275	4,82	29,42
20953	20953	0,00	27,15
22354	22275	2,22	30,35

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Metoclopramidhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21662-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Metoclopramidhydrochlorid	3	1	3

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Metoclopramidhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	15421102	23718	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 19 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	14193101	1
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	15227001	16
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	3414U-018969	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Metoclopramidhydrochlorid	14193101	1

- 99741 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	19	0	99 741

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methylprednisolon	54,20	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	54,20
21746	21662	3,77	54,97
23234	21662	5,58	54,61
24410	21662	4,78	55,86

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metoprololtartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **21753-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Metoprololtartrat	4	2	21

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	24596	40	20190220
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22927	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22943	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22944	40	20160627
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	21753	60	AR-15-FG-006635-01
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	21805	60	20140430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-359370	24825	40
Inresa	Metoprololtartrat	405005RIIC	22908	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 60 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Andor	Metoprololtartrat	APMTP0117MT	1
Antares	Metoprololtartrat	1014Q-07308	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP00117MT	8
Audor Pharma	Metoprololtartrat	MTP00117MT	1
Caelo	Metoprololtartrat	17G03-B09-351672	1
Fagro	Metoprololtartrat	16MD000095	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-351672	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-347089	1
Fagron	Metoprololtartrat	1700305RII	1
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-355911	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-340197	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP0C117MT	1
Inresa	Metoprololtartrat	4050005RIIB	1
Inresa	Metoprololtartrat	504005RIIC/29082016	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-350669	1
Klosterring	Metoprololtartrat	17G03-B09-345301	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	MTP02218	1
Sidonia	Metoprololtartrat	405005RIIC/09062017	1
Sigma Adrich/Alliance H.	Metoprololtartrat	PHR1076	1
Sigma-Aldrich GmbH	Metoprololtartrat	LRAA6905	4
Th. Geyer	Metoprololtartrat	56392-17-7	1
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-325535	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	4
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	23
	Metoprololtartrat		1

- 99 700 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 103 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	60	0	99 700

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ibuprofen	37,58	—
Tetracain Base	46,89	—
Kolophonium	47,74	—
Omeprazol	63,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,47	51,36
24596	21753	6,38	50,03
21753	21753	0,00	48,69
21805	21753	3,16	47,74
22927	21753	6,49	48,69
22943	21753	3,47	48,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metronidazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20001-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Metronidazol	7	13	467

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Metronidazol	
Metronidazolbenzoat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Metronidazol	13095007	21356	40	20130426
Caelo	Metronidazol	13095007	21360	40	20130426
Caelo	Metronidazol	160892	22472	60	20160413*
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	21213	40	20130627
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881	60	20150819*
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	21212	40	20130516
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	22835	40	20161013

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metronidazol	13095005	21214	40
Caelo	Metronidazol	172905	23808	40
Caelo	Metronidazol	190102	24558	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
Euro OTC	Metronidazol	1802007	23946	40
Euro OTC	Metronidazol	1807039	24203	40
Euro OTC	Metronidazol	1901042	24449	40
Euro OTC	Metronidazol	1906012	24766	40
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355868	24586	40

- 112014 Spektren aus insgesamt 2282 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2190 Spektren von 553 *Apo-Ident*-Kunden aus 498 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 464 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
17270001	Metronidazol	17058026	1
A.H. 19.02.13 ek: 5,86EUR	Metronidazol	12G04-N15	1
AHD	Metronidazol	15253005	1
AHD	Metronidazol	16I19-B04-329160	1
Fagron	Metronidazol	13/21-N7	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD 03.02.17	Metronidazol	16089212	1
ALH	Metronidazol	1609028-01	1
Alliance	Metronidazol	12339502	1
Alliance Health 20.05.2...	Metronidazol	1307042-01	2
Alliance Health 23.01.2...	Metronidazol	1212001-02	1
Alliance Healthcare	Metronidazol	12110415	1
anzag	Metronidazol	14C14-B02-291276	2
Anzag	Metronidazol	11373512	1
Anzag	Metronidazol	15253022	1
Anzag 21.10.14 EK 2.85	Metronidazol	13095007	1
Caelo	Metronidazol	17058026	12
Caelo	Metronidazol	11319824	2
Anzag;14,21EUR;16.04.15	Metronidazol	13214012	1
Apoident,Phönix, 09.11...	Metronidazol	1701039-01	1
Apotheke an der Bornhei...	Metronidazol	16089223	1
Bombastus	Metronidazol	13214018	1
Bombastus	Metronidazol	123Validierung	1
Bombastus	Metronidazol	1609028-01	1
Bombastus	Metronidazol	15253032	1
Bombastus	Metronidazol	18026401	1
Caelo	Metronidazol	12339519	12
Caelo	Metronidazol	10368313	1
Caelo	Metronidazol	28061204	1
Caelo	Metronidazol	607211870	1
Caelo	Metronidazol	11319819	1
Caelo	Metronidazol	11319825	2
Caelo	Metronidazol	12110414	3
Caelo	Metronidazol	3112M-01870	1
Caelo	Metronidazol	15121202	1
Caelo	Metronidazol	20140612-12	1
Caelo	Metronidazol	102311870	1
Caelo	Metronidazol	12L17-N11	3
Caelo	Metronidazol	12110411	5
Caelo	Metronidazol	12110422	15
Caelo	Metronidazol	12110421	6
Caelo	Metronidazol	12110105	1
Caelo	Metronidazol	12339501	7
Caelo	Metronidazol	12339503	6
Caelo	Metronidazol	12110423	1
Caelo	Metronidazol	1239504	1
Caelo	Metronidazol	12339504	6
Caelo	Metronidazol	2071304	1
Caelo	Metronidazol	20121121	1
Caelo	Metronidazol	2813E1870	1
Caelo	Metronidazol	121104085	1
Caelo	Metronidazol	12339509	4
Caelo	Metronidazol	12359501	1
Caelo	Metronidazol	1210411	1
Caelo	Metronidazol	14111304	1
Caelo	Metronidazol	8012014B	1
Caelo	Metronidazol	18051201	1
Caelo	Metronidazol	13095003	11
Caelo	Metronidazol	13095005	4
Caelo	Metronidazol	13095004	11
Caelo	Metronidazol	7031401	1
Caelo	Metronidazol	18071401	1
Caelo	Metronidazol	13095013	13
Caelo	Metronidazol	7071405	1
Caelo	Metronidazol	13095011	3
Caelo	Metronidazol	9715621	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	13214001	13
Caelo	Metronidazol	12091403	1
Caelo	Metronidazol	27092014A	1
Caelo	Metronidazol	1307002	1
Caelo	Metronidazol	13095019	7
Caelo	Metronidazol	13095017	2
Caelo	Metronidazol	13214009	7
Caelo	Metronidazol	13095018	6
Caelo	Metronidazol	23011504	1
Caelo	Metronidazol	2022015B	1
Caelo	Metronidazol	13214014	9
Caelo	Metronidazol	13214011	1
Caelo	Metronidazol	13214017	3
Caelo	Metronidazol	13041503	1
Caelo	Metronidazol	1321409	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
Caelo	Metronidazol	14B27-B31-291230	1
Caelo	Metronidazol	13214018	4
Caelo	Metronidazol	13214025	6
Caelo	Metronidazol	13214021	1
Caelo	Metronidazol	13214029	8
Caelo	Metronidazol	12081507	1
Caelo	Metronidazol	15215107	1
Caelo	Metronidazol	15215108	8
Caelo	Metronidazol	15215106	5
Caelo	Metronidazol	15253001	11
Caelo	Metronidazol	15253013	9
Caelo	Metronidazol	15253002	2
Caelo	Metronidazol	15253006	8
Caelo	Metronidazol	15253011	9
Caelo	Metronidazol	15253015	10
Caelo	Metronidazol	15253016	11
Caelo	Metronidazol	1525016	1
Caelo	Metronidazol	1523017	1
Caelo	Metronidazol	16253015	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Caelo	Metronidazol	15253021	5
Caelo	Metronidazol	15258016	1
Caelo	Metronidazol	15253022	3
Caelo	Metronidazol	15253024	11
Caelo	Metronidazol	15253026	18
Caelo	Metronidazol	16089201	4
Caelo	Metronidazol	15253028	9
Caelo	Metronidazol	15253032	10
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326155	1
Caelo	Metronidazol	10112903	1
Caelo	Metronidazol	23021713	1
Caelo	Metronidazol	16089225	1
Caelo	Metronidazol	1619-b04-326150	1
Caelo	Metronidazol	16089221	4
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326150	1
Caelo	Metronidazol	16089223	4
Caelo	Metronidazol	16I19-B04-329167	1
Caelo	Metronidazol	16089123	1
Caelo	Metronidazol	16051703	1
Caelo	Metronidazol	16089228	10
Caelo	Metronidazol	160892365302	1
Caelo	Metronidazol	17058001	9
Caelo	Metronidazol	7091714	1
Caelo	Metronidazol	17058005	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	1612013-01	1
Caelo	Metronidazol	17058004	4
Caelo	Metronidazol	1701039-01	2
Caelo	Metronidazol	170580035444	1
Caelo	Metronidazol	1407003-2	1
Caelo	Metronidazol	1705801	1
Caelo	Metronidazol	17058017	11
Caelo	Metronidazol	17058011	7
Caelo	Metronidazol	170580165554	1
Caelo	Metronidazol	280218010	1
Caelo	Metronidazol	1061804	2
Caelo	Metronidazol	18061803	1
Caelo	Metronidazol	17290503	9
Caelo	Metronidazol	17290512	11
Caelo	Metronidazol	180264001	1
Caelo	Metronidazol	17290504	12
Caelo	Metronidazol	19011909	1
Caelo	Metronidazol	17290525	16
Caelo	Metronidazol	1729027	1
Caelo	Metronidazol	17290526	3
Caelo	Metronidazol	17290532	5
Caelo	Metronidazol	19010201	1
Caelo	Metronidazol	19010203	5
Caelo	Metronidazol	19010211	2
Caelo	Metronidazol	15253013/2016030911	1
Caelo	Metronidazol	19010214	3
Caelo	Metronidazol	10112907	1
Caelo	Metronidazol	10368319	1
Caelo	Metronidazol	15253019	3
Caelo	Metronidazol	1307042-01	1
Caelo	Metronidazol	12339508	4
Caelo	Metronidazol	1201156	1
Caelo	Metronidazol	15215104	5
Caelo	Metronidazol	15253020	5
Caelo	Metronidazol	3947/V04/16	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291276	1
Caelo	Metronidazol	1412016-02	1
Caelo	Metronidazol	17058015	10
Caelo	Metronidazol	16089224	3
Caelo	Metronidazol	17058010	7
Caelo	Metronidazol	13214002	17
Caelo	Metronidazol	1412016-01	4
Caelo	Metronidazol	19010215	1
Caelo	Metronidazol	17290509	4
Caelo	Metronidazol	13214010	4
Caelo	Metronidazol	1523013	1
Caelo	Metronidazol	15215103	4
Caelo	Metronidazol	11319818	2
Caelo	Metronidazol	17290527	14
Caelo	Metronidazol	12110415	4
Caelo	Metronidazol	1307002-02	1
Caelo	Metronidazol	12339511	14
Caelo	Metronidazol	17058003	6
Caelo	Metronidazol	16089228-20170818Ma4	1
Caelo	Metronidazol	17058013-20180404Ma4	1
Caelo	Metronidazol	1523026	1
Caelo	Metronidazol	17058002	5
Caelo	Metronidazol	17290519	3
Caelo	Metronidazol	49(17290526)	1
Caelo	Metronidazol	17290517	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	16089222	7
Caelo	Metronidazol	17290507	12
Caelo	Metronidazol	121203001	2
Caelo	Metronidazol	17058016	14
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291239	1
Caelo	Metronidazol	16089215	12
Caelo	Metronidazol	19010210	1
Caelo	Metronidazol	16089212	14
Caelo	Metronidazol	13214013	1
Caelo	Metronidazol	17058019	11
Caelo	Metronidazol	17290533	2
Caelo	Metronidazol	12339507	7
Caelo	Metronidazol	13095001	10
Caelo	Metronidazol	10368318	1
Caelo	Metronidazol	13214012	3
Caelo	Metronidazol	17290506	12
Caelo	Metronidazol	19010202	4
Caelo	Metronidazol	16089216	5
Caelo	Metronidazol	11319823	5
Caelo	Metronidazol	10368311	1
Caelo	Metronidazol	18026401	5
Caelo	Metronidazol	15253017	12
Caelo	Metronidazol	12110403	1
Caelo	Metronidazol	17058018	11
Caelo	Metronidazol	11319807	1
Caelo	Metronidazol	1609028-01	4
Caelo	Metronidazol	12339502	18
Caelo	Metronidazol	12339510	9
Caelo	Metronidazol	2013U-01870	1
Caelo	Metronidazol	1212030-21	1
Caelo	Metronidazol	132140022	1
Caelo	Metronidazol	13214024	3
Caelo	Metronidazol	14b27-b31-291230	1
Caelo	Metronidazol	14c14-b01-295545	1
Caelo	Metronidazol	17058012	11
Caelo	Metronidazol	16089231	2
Caelo	Metronidazol	1707008-01	3
Caelo	Metronidazol	17290518	22
Caelo	Metronidazol	1790517	1
Caelo	Metronidazol	19010213	1
Caelo	Metronidazol	170580001	2
Caelo	Metronidazol	17058013-20180619Ma6	1
Caelo	Metronidazol	15253027	10
Caelo	Metronidazol	11319810	2
Caelo	Metronidazol	1112028-01	1
Caelo	Metronidazol	13095020	5
Caelo	Metronidazol	10368310	1
Caelo	Metronidazol	12339520	4
Caelo	Metronidazol	13095002	8
Caelo	Metronidazol	13214003	11
Caelo	Metronidazol	13214015	8
Caelo	Metronidazol	15253004	13
Caelo	Metronidazol	15253005	3
Caelo	Metronidazol	15253018	5
Caelo	Metronidazol	16089220	14
Caelo	Metronidazol	16089235	4
Caelo	Metronidazol	16089229	10
Caelo	Metronidazol	16056235	1
Caelo	Metronidazol	170580123	1
Caelo	Metronidazol	17058014	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	17290515	3
Caelo	Metronidazol	1807039-01	1
Caelo	Metronidazol	12110413	4
Caelo	Metronidazol	13095012	12
Caelo	Metronidazol	1523006	1
Caelo	Metronidazol	614U1870	1
Caelo	Metronidazol	13J21-N07	1
Caelo	Metronidazol	13214016	2
Caelo	Metronidazol	11F15-N07	1
Caelo	Metronidazol	15253007	13
Caelo	Metronidazol	15253029	3
Caelo	Metronidazol	16089202	9
Caelo	Metronidazol	12339526	1
Caelo	Metronidazol	15253003	8
Caelo	Metronidazol	15215105	1
Caelo	Metronidazol	160902801	1
Caelo	Metronidazol	16089213	15
Caelo	Metronidazol	16089218	8
Caelo	Metronidazol	16089217	8
Caelo	Metronidazol	16089219	5
Caelo	Metronidazol	1505024-01	1
Caelo	Metronidazol	1790512	1
Caelo	Metronidazol	17290513	3
Caelo	Metronidazol	17C10-B04-346275	1
Caelo	Metronidazol	1901210	1
Caelo	Metronidazol	113214021	1
Caelo	Metronidazol	172905125723	1
Caelo	Metronidazol	12110405	8
Caelo	Metronidazol	12339521	1
Caelo	Metronidazol	1407003-01	1
Caelo	Metronidazol	13214019	6
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303297	1
Caelo	Metronidazol	1505024-02	2
Caeolo/Phönix	Metronidazol	16089228	1
Caesar & Lorenz	Metronidazol	13095013	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	15253017	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	16089224	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290526	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010201	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010213	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Metronidazol	12339511	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Metronidazol	15253003	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Metronidazol	12110410	1
Cealo/Gehe	Metronidazol	17290506	1
Cealo/Sanacorp	Metronidazol	13095003	1
Corden Pharma	Metronidazol	1212001-02	2
Delta	Metronidazol	17058001	1
Delta	Metronidazol	17290503	2
E Plus	Metronidazol	1707008-01	1
Ebert-Jacobi	Metronidazol	16089224	1
Euro OTC	Metronidazol	176022-01	1
eurho	Metronidazol	1612013-01	1
Eurho	Metronidazol	1406010-01	1
EuRho	Metronidazol	1109030-02	1
EuRho	Metronidazol	110903002	1
EuRho	Metronidazol	1212001-02	1
EuRho	Metronidazol	1406010-01	1
EuRho	Metronidazol	1407003-01	1
EuRho	Metronidazol	1701039-01	1
EuRho	Metronidazol	1707008-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Metronidazol	1612013-02	5
EuRho	Metronidazol	1807039-01	1
EuRho	Metronidazol	1802007-02	1
EuRho/Noweda	Metronidazol	180601M1706022-01	1
EuRho/Phönix	Metronidazol	1307002-01	1
Eurimpharm	Metronidazol	140601001	1
EURO / Sanacorp	Metronidazol	160902801	1
Euro OTC	Metronidazol	15a20-b07-303294	1
Euro OTC	Metronidazol	10800401	1
Euro OTC	Metronidazol	1112028-01	4
Euro OTC	Metronidazol	110903002	1
Euro OTC	Metronidazol	20111025	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-03	2
Euro OTC	Metronidazol	1307002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016-01	13
Euro OTC	Metronidazol	1407003	1
Euro OTC	Metronidazol	13070002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016	1
Euro OTC	Metronidazol	150502401	1
Euro OTC	Metronidazol	300915ME	1
Euro OTC	Metronidazol	1609023-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039-01	39
Euro OTC	Metronidazol	16089224	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039	1
Euro OTC	Metronidazol	1307002-01	11
Euro OTC	Metronidazol	F120017	1
Euro OTC	Metronidazol	1307042-02	7
Euro OTC	Metronidazol	1706022-02	2
Euro OTC	Metronidazol	1307042-01	9
Euro OTC	Metronidazol	1807039/01	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-02	10
Euro OTC	Metronidazol	C04-160812	1
Euro OTC	Metronidazol	150800401	1
Euro OTC	Metronidazol	121001-02	3
Euro OTC	Metronidazol	130704201	1
Euro OTC	Metronidazol	1406010-01	19
Euro OTC	Metronidazol	1407003-01	5
Euro OTC	Metronidazol	150800	1
Euro OTC	Metronidazol	1606028	1
Euro OTC	Metronidazol	1612013-02	3
Euro OTC	Metronidazol	1109030-01	7
Euro OTC	Metronidazol	1112028-02	7
Euro OTC	Metronidazol	700837	1
Euro OTC	Metronidazol	140601001	2
Euro OTC	Metronidazol	1802007-02	2
Euro OTC	Metronidazol	1901042-01	3
Euro OTC	Metronidazol	1212001-01	8
Euro OTC	Metronidazol	1412016-02	20
Euro OTC	Metronidazol	1308704201	1
Euro OTC	Metronidazol	150502402	1
Euro OTC	Metronidazol	1703028-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1707008-01	29
Euro OTC	Metronidazol	1609028-02	9
Euro OTC	Metronidazol	1407003-02	8
Euro OTC	Metronidazol	1212030-01	3
Euro OTC	Metronidazol	1212001-02	13
Euro OTC	Metronidazol	140700301	1
Euro OTC	Metronidazol	140700302	2
Euro OTC	Metronidazol	1505024-02	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1609028	2
Euro OTC	Metronidazol	1612013-01	17
Euro OTC	Metronidazol	1707039-01	1
Euro OTC	Metronidazol	161201301	1
Euro OTC	Metronidazol	13B06-N03	1
Euro OTC	Metronidazol	1707088-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1807039-02	4
Euro OTC	Metronidazol	1807039-03	3
Euro OTC	Metronidazol	169028-01	1
Euro/ Sanacorp	Metronidazol	150800402	1
Euro/Noweda	Metronidazol	1609028-01	1
Euro OTC	Metronidazol	13214010	1
Euro/Sanacorp	Metronidazol	1609028	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-01	23
Euro OTC	Metronidazol	1503004-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1807039-01	10
Euro OTC	Metronidazol	1505024-01	10
Euro OTC	Metronidazol	1706022-01	10
Euro OTC	Metronidazol	1802007-01	7
Euro OTC	Metronidazol	17058005	1
Euro OTC	Metronidazol	170700802	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-03	3
EuroPharma	Metronidazol	141201601	1
Fagro	Metronidazol	14C14-B01-295548	1
Fagron	Metronidazol	12L17_N16	1
Fagron	Metronidazol	14C14B02	3
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	12F15-N04	7
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Fagron	Metronidazol	12a2o-n18	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N03	4
Fagron	Metronidazol	12L17N11	1
Fagron	Metronidazol	3212E01870	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N16	4
Fagron	Metronidazol	11J07-N07	1
Fagron	Metronidazol	9041303	1
Fagron	Metronidazol	12L-N11	1
Fagron	Metronidazol	13D08N22	1
Fagron	Metronidazol	13D08-N22	6
Fagron	Metronidazol	13B06N03	1
Fagron	Metronidazol	20121121	3
Fagron	Metronidazol	11C21-N01	1
Fagron	Metronidazol	13J21-N07	34
Fagron	Metronidazol	13J21N07	2
Fagron	Metronidazol	13I10-N03	3
Fagron	Metronidazol	1414-B02-291237	1
Fagron	Metronidazol	13095002	1
Fagron	Metronidazol	13j21-n07	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291237	8
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291234	1
Fagron	Metronidazol	13j21-N07	1
Fagron	Metronidazol	14c14b02291276	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02	4
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291275	4
Fagron	Metronidazol	12f15-n04	1
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291276	2
Fagron	Metronidazol	20140131F	3
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291238	2
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291239	1
Fagron	Metronidazol	14C14-Bo2-291276	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	14C14B02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291275	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02_291238	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-296437	10
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-300182	3
Fagron	Metronidazol	1220141155F	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303295	1
Fagron	Metronidazol	14-C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	140700301	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308196	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308525	6
Fagron	Metronidazol	15A20-B07	1
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308196	1
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308791	1
Fagron	Metronidazol	15A20Bo7308196	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303298	8
Fagron	Metronidazol	12A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312057	4
Fagron	Metronidazol	15A20-B07312057	1
Fagron	Metronidazol	15a20b07303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-31225	1
Fagron	Metronidazol	15253017	1
Fagron	Metronidazol	16D15-B50-324137	2
Fagron	Metronidazol	19119-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326155	2
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326151	4
Fagron	Metronidazol	16/19bo4326155	1
Fagron	Metronidazol	1619-B04-326155	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326152	2
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329167	2
Fagron	Metronidazol	160902	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04	2
Fagron	Metronidazol	1619b04326155	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326152	1
Fagron	Metronidazol	17/19-304-329168	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329168	3
Fagron	Metronidazol	606/10072017	1
Fagron	Metronidazol	1619B04329161	1
Fagron	Metronidazol	16/19-b04-329168	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329165	1
Fagron	Metronidazol	17058003	1
Fagron	Metronidazol	1612013-01	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308198	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329162	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329160	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329163	1
Fagron	Metronidazol	17C10	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04	3
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346279	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346277	2
Fagron	Metronidazol	17c10-b04-346276	1
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354849	1
Fagron	Metronidazol	20140131f	1
Fagron	Metronidazol	112356	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291239	6
Fagron	Metronidazol	14c14-B01-295545	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N02	1
Fagron	Metronidazol	172939-B01-295547	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329167	1
Fagron	Metronidazol	605021726	2
Fagron	Metronidazol	16I19-B04	3
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354847	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355865	1
Fagron	Metronidazol	48(17C10-B04-346277	1
Fagron	Metronidazol	1412016-01	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346276	6
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294Mg	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291276	2
Fagron	Metronidazol	13B06-N03	10
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291241	1
Fagron	Metronidazol	1802007-01	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308791	3
Fagron	Metronidazol	1609028-01	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-309058	2
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326151	2
Fagron	Metronidazol	15A20/B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303293	9
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312225	3
Fagron	Metronidazol	16/16-B04-326151	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Fagron	Metronidazol	17058013	1
Fagron	Metronidazol	12d30-n03	1
Fagron	Metronidazol	16J19-B04-326151	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-306363	5
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-295603	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-295548	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326150	6
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	604081626	2
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329160	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346275	2
Fagron	Metronidazol	20130906F	4
Fagron	Metronidazol	14C14-802-291237	1
Fagron	Metronidazol	10F23-N05	1
Fagron	Metronidazol	13/21-N07	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-2911239	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326150	3
Fagron	Metronidazol	12L17-N11	15
Fagron	Metronidazol	PM41	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291235	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01	1
Fagron	Metronidazol	141C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	15A20B07308525	1
Fagron	Metronidazol	1508004-01	1
Fagron	Metronidazol	1619-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329161	1
Fagron	Metronidazol	1802007-02	1
Fagron	Metronidazol	12I17-n11	1
Farchemia S. r. l.	Metronidazol	1609028-01	1
Farchemia S.R.L./ Caesa...	Metronidazol	15253032	1
Farchemia/Phönix	Metronidazol	1609028-02	1
Fargon	Metronidazol	13D08-N22	1
Fargon	Metronidazol	14c14-b02-291238	1
Fiebig	Metronidazol	16089235	1
Fiebig	Metronidazol	17058005	1
Fiebig	Metronidazol	17058027	1
Fiebig	Metronidazol	17290506	1
Fiebig	Metronidazol	17290507	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Metronidazol	17290504	1
Fiebig	Metronidazol	17290517	2
Fiebig	Metronidazol	17290527	1
Fiebig	Metronidazol	17290532	1
Fischer/Gehe	Metronidazol	15A20-B07-308525	1
Frago/Noweda	Metronidazol	16I19-B04-329163	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151015	1
Gatt-Koller	Metronidazol	606293914	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151515	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03154015	1
Gatt-Koller	Metronidazol	3728/11162017	1
Gehe	Metronidazol	10368318	1
Gehe	Metronidazol	12110422	1
Gehe	Metronidazol	12110415	1
Gehe	Metronidazol	1112028-02	1
Gehe	Metronidazol	1307002-01	1
Gehe	Metronidazol	1307002-02	1
Gehe	Metronidazol	1407003-01	2
Gehe	Metronidazol	1505024-01	1
Gehe	Metronidazol	16H15-B50-326734	1
Gehe	Metronidazol	17058016	1
GEHE	Metronidazol	15253032	1
GEHE	Metronidazol	16089216	1
GEHE	Metronidazol	16089229	1
GEHE	Metronidazol	17058013	1
GEHE	Metronidazol	17058015	1
GEHE 11.06.2014	Metronidazol	1307002-01	1
Gehe 23.11.18	Metronidazol	1706022-02	1
Gehe am 04.02.14	Metronidazol	1212030-01	2
Caelo	Metronidazol	16089215/1140217	1
Caelo	Metronidazol	17058027	5
Gehe01/2018	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
GH: ...	Metronidazol	17290503	1
Henry Lamotte	Metronidazol	1212001-02	1
Hubei Hongyuan	Metronidazol	140700301	1
Ichthyol Gesellschaft	Metronidazol	13095005	1
Ichthyol/ALH	Metronidazol	1609028-02	1
Kehr	Metronidazol	17058003	1
Kehr	Metronidazol	17290512	1
Klosterring	Metronidazol	16089235	1
Kuerzel	Metronidazol	1307002-02	1
L10	Metronidazol	1807039-01	4
L12	Metronidazol	1609028-02	1
L12	Metronidazol	1609028-01	1
L30	Metronidazol	16089224	2
Noweda	Metronidazol	11319818	1
Noweda	Metronidazol	12110404	1
Noweda	Metronidazol	12G04-N15	1
Noweda	Metronidazol	12339501	1
Noweda	Metronidazol	13095012	1
Noweda	Metronidazol	1407003-01	2
Noweda	Metronidazol	13214025	1
Noweda	Metronidazol	1505024-03	1
Noweda	Metronidazol	160902802	1
Noweda	Metronidazol	17058005	2
Noweda	Metronidazol	1619-B04-329166	1
Noweda	Metronidazol	17058013	1
Noweda	Metronidazol	1701039-01	1
Noweda	Metronidazol	17058014	1
Caelo	Metronidazol	1508004-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	161201301	1
Caelo	Metronidazol	12110412	5
Caelo	Metronidazol	13095006	6
Fagron	Metronidazol	16L19_B04_326152	1
Euro OTC	Metronidazol	170700801	1
Caelo	Metronidazol	15253033	5
Caelo	Metronidazol	16089236	2
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-329160	1
Euro OTC	Metronidazol	150804-01	1
Noweda/Wepa	Metronidazol	13214017	1
Euro OTC	Metronidazol	14120601	1
Phoenix	Metronidazol	121203002	1
Phoenix	Metronidazol	16089201	1
Phoenix	Metronidazol	17058002	1
Phoenix	Metronidazol	17058027	1
Phoenix 12.10.2016 6,63EUR	Metronidazol	15253027	1
Caelo	Metronidazol	17058012/2231117	1
Fagron	Metronidazol	16H15-B50-326734	1
Phoenix/Cealo	Metronidazol	17058016/0818E-0187	1
Phonix	Metronidazol	1612013-01	1
phönix	Metronidazol	15253026	1
Phönix	Metronidazol	1109030-03	1
Phönix	Metronidazol	12L17-N11	1
Phönix	Metronidazol	121203001	1
Phönix	Metronidazol	13J21-N07	1
Phönix	Metronidazol	13214017	2
Phönix	Metronidazol	15253018	1
Phönix	Metronidazol	16089212	1
Phönix	Metronidazol	1701039-01	1
Phönix	Metronidazol	17058016	1
Phönix	Metronidazol	17058003	1
Phönix	Metronidazol	1807039-01	1
PHÖNIX	Metronidazol	17058011	3
Euro OTC	Metronidazol	1609028-01	26
Phönix Gotha	Metronidazol	13214017	1
Euro OTC	Metronidazol	170103901	1
Caelo	Metronidazol	1508004-01	1
Caelo	Metronidazol	17058013	12
Caelo	Metronidazol	1706022-01	2
Reichelt	Metronidazol	17058013	1
Sanacorp	Metronidazol	12110422	1
Sanacorp	Metronidazol	12G04-N15	1
Sanacorp	Metronidazol	12339519	1
Sanacorp	Metronidazol	39AKD15	1
Sanacorp	Metronidazol	13095002	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD18	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD6	1
Sanacorp	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Sanacorp	Metronidazol	17058002	1
Sanacorp	Metronidazol	16I19-B04-329160	1
Sanacorp	Metronidazol	1707008-01	1
Sanacorp	Metronidazol	1701039-01	1
Sanacorp	Metronidazol	17058018	1
Sanacorp	Metronidazol	17C10-B04-338707	1
Sanacorp	Metronidazol	17C10-B04-346280	2
Sanacorp	Metronidazol	17290512	1
Sanacorp	Metronidazol	601021826	1
Sanacorp	Metronidazol	17290518	1
Sanacorp	Metronidazol	17290533	1
Sanacorp 27.10.15	Metronidazol	15A20-B07-303298	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp 02.03.15	Metronidazol	13214009	1
Caelo	Metronidazol	11h11-n03	1
Caelo	Metronidazol	11319816	2
Euro OTC	Metronidazol	1109016-01	1
Fagron	Metronidazol	12G04-N15	15
Caelo	Metronidazol	39/AKD16	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD4	1
Caelo	Metronidazol	16089209	13
Euro OTC	Metronidazol	1707008-02	4
Spangropharm	Metronidazol	11319818	1
vdl	Metronidazol	12110421	1
ACM	Metronidazol		1
Caelo	Metronidazol	13095007	5
Caelo	Metronidazol		5
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	7
Euro OTC	Metronidazol		2
Euro OTC	Metronidazol	1508004	1
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	4
Fagron	Metronidazol		1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	3
	Metronidazol	15253007	2
Phoenix	Metronidazol		1
Sanacorp	Metronidazol		1

- 97 570 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 637 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	500	0	112 014
Typ C	0	2171	19	97 570

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 % (> 99,8881 %)	99,1324 % (> 98,9954 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thymol	67,57	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,52	73,95
21212	21881	3,08	71,99
21213	21881	2,87	71,22
21356	21881	3,69	72,83
21360	21881	3,01	71,94
21881	21881	0,00	71,49
22472	22472	0,00	71,83
22835	22472	1,91	72,66

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Miconazolnitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20210-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Miconazolnitrat	7	10	262

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Miconazolnitrat	
Econazolnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Fenticonazolnitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Isoconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Isoconazolnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Sertaconazolnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20905	80	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21350	39	1412250
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21351	40	20131118
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630	40	20160617*
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649	60	20130806
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900	60	20150930*
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817	100	20130529
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-356141	24593	40	20180416

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 170 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	172175	23662	30
Caelo	Miconazolnitrat	182821	24388	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039	23429	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020	23775	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028	24071	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1811015	24338	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1904032	24601	40
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875SI [†]	60
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630SI [†]	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649SI [†]	37
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900SI [†]	53
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522SI	36
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671SI	30
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920SI	37

- 111 831 Spektren aus insgesamt 2281 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1238 Spektren von 341 *Apo-Ident*-Kunden aus 287 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 261 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
20; 04.12.13	Miconazolnitrat	13185611	2
Bombastus	Miconazolnitrat	16144725	1
AHD	Miconazolnitrat	12374307	1
Fagron	Miconazolnitrat	15108-B07-318485	1
Alliance H.	Miconazolnitrat	5137910	1
Alliance Health 05.02.2...	Miconazolnitrat	13352801	2
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	12374307	1
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	1811015-01	2
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	18C23-B02-355295	1
Anzag	Miconazolnitrat	12243802	1
Anzag	Miconazolnitrat	12374301	3
Anzag	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	1
Anzag	Miconazolnitrat	15137902	1
Anzag	Miconazolnitrat	16144716	1
Anzag	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Bionorica /Phönix	Miconazolnitrat	12C13B03-279593	1
Bomastus / Alliance Hea...	Miconazolnitrat	16E04-B03-327367	1
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	1
Bombastus	Miconazolnitrat	13352806	1
Caelo	Miconazolnitrat	18B06_b03_34778	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104113	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104109	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324902	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104114	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104103	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324905	4
Caelo	Miconazolnitrat	11324912	2
Caelo	Miconazolnitrat	12243801	3
Caelo	Miconazolnitrat	11324909	1
Caelo	Miconazolnitrat	11243803	1
Caelo	Miconazolnitrat	9177904	1
Caelo	Miconazolnitrat	12k02n06	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324913	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243805	6
Caelo	Miconazolnitrat	11104108	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243806	1
Caelo	Miconazolnitrat	12374301	4
Caelo	Miconazolnitrat	12374307	15
Caelo	Miconazolnitrat	12374308	6
Caelo	Miconazolnitrat	28051306	1
Caelo	Miconazolnitrat	4061304	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185611	15
Caelo	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185610	6
Caelo	Miconazolnitrat	411092-2-P	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352805	1
Caelo	Miconazolnitrat	13342801	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149305	1
Caelo	Miconazolnitrat	1419301	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149301	14
Caelo	Miconazolnitrat	1307025-02	1
Caelo	Miconazolnitrat	1122014A	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149310	7
Caelo	Miconazolnitrat	14149308	11
Caelo	Miconazolnitrat	1419310	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	14149317	9
Caelo	Miconazolnitrat	15137902	17
Caelo	Miconazolnitrat	15137906	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137911	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137903	17
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	3
Caelo	Miconazolnitrat	151379	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137905	11
Caelo	Miconazolnitrat	15137908	7
Caelo	Miconazolnitrat	15137910	6
Caelo	Miconazolnitrat	15137914	5
Caelo	Miconazolnitrat	15137915	3
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	2
Caelo	Miconazolnitrat	16144701	25
Caelo	Miconazolnitrat	16144704	13
Caelo	Miconazolnitrat	16144717	8
Caelo	Miconazolnitrat	16144711	9
Caelo	Miconazolnitrat	16e04b03327367	1
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-325448	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144726	12
Caelo	Miconazolnitrat	17217507	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057904	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057903	12
Caelo	Miconazolnitrat	18057901	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057909	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057916	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057907	7
Caelo	Miconazolnitrat	18282109	5
Caelo	Miconazolnitrat	14149302	15
Caelo	Miconazolnitrat	14149303	5
Caelo	Miconazolnitrat	14149309	8
Caelo	Miconazolnitrat	13185609	9
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Caelo	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	1
Caelo	Miconazolnitrat	1705039-01	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144703	16
Caelo	Miconazolnitrat	18282105	6
Caelo	Miconazolnitrat	1803028-01	1
Caelo	Miconazolnitrat	17C01B02340778	1
Caelo	Miconazolnitrat	18282106	2
Caelo	Miconazolnitrat	13185602	6
Caelo	Miconazolnitrat	15137913	4
Caelo	Miconazolnitrat	18057906	14
Caelo	Miconazolnitrat	12243802	4
Caelo	Miconazolnitrat	13D22-N14	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185603	10
Caelo	Miconazolnitrat	18057912	8
Caelo	Miconazolnitrat	18057914	4
Caelo	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137907	8
Caelo	Miconazolnitrat	18057913	6
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352811	5
Caelo	Miconazolnitrat	14149311	14
Caelo	Miconazolnitrat	14149318	19
Caelo	Miconazolnitrat	15108-B07-314838	1
Caelo	Miconazolnitrat	15108-B07-318686	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217502	20
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	3
Caelo	Miconazolnitrat	16144720	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	16144721	11
Caelo	Miconazolnitrat	16144725	17
Caelo	Miconazolnitrat	11324901	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352801	17
Caelo	Miconazolnitrat	15137909	9
Caelo	Miconazolnitrat	17217503	9
Caelo	Miconazolnitrat	12243808	9
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	1
Caelo	Miconazolnitrat	15/05-B07-312317	1
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144702	21
Caelo	Miconazolnitrat	16144710	14
Caelo	Miconazolnitrat	16144716	23
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185612	5
Caelo	Miconazolnitrat	122438	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057902	8
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144702	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144717	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18057912	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18057913	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282105	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Miconazolnitrat	14149301	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	11324904	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	13185602	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Miconazolnitrat	18057906	1
Caesar & Loretz/AHC	Miconazolnitrat	15137910	1
Caesar und Loretz	Miconazolnitrat	12243805	1
Caesar&Loretz GmbH D-4...	Miconazolnitrat	12243808	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Miconazolnitrat	14149310	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13185603	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13352802	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Miconazolnitrat	12374301	1
Dr. Wolff	Miconazolnitrat	18E04-B03	1
E+J, 27.09.2016	Miconazolnitrat	15137915	1
euro AHD	Miconazolnitrat	1710020-015633	1
euro AHD	Miconazolnitrat	1710020-015639	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-01	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902301	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902302	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004-01	5
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004-01	7
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-015307	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-015330	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-015371	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-015432	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-01	8
Euro OTC	Miconazolnitrat	17C01-B02-339699	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-015457	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	17C01-B02-341814	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	20180430/5	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-02	4
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504003-01	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504903-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	18057907	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014-01	6
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-02	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-02	5
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028-01	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Miconazolnitrat	1811015-01	4
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-01	7
Euro OTC	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-01	9
EuroPTC/Phönix	Miconazolnitrat	14149316	1
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-341395	4
Fagron	Miconazolnitrat	27061202	1
Fagron	Miconazolnitrat	20081201	1
Fagron	Miconazolnitrat	12H10-N02	4
Fagron	Miconazolnitrat	12A16-N02	2
Fagron	Miconazolnitrat	12/21-M03	1
Fagron	Miconazolnitrat	12K02-N06	7
Fagron	Miconazolnitrat	17011307	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/08/12	2
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N08	2
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N04	2
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	2
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	13
Fagron	Miconazolnitrat	31101306	1
Fagron	Miconazolnitrat	4111301	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09	2
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287487	3
Fagron	Miconazolnitrat	13H28_N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	14051403	1
Fagron	Miconazolnitrat	19051402	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/15/13	2
Fagron	Miconazolnitrat	14B18B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	7
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-294960	1
Fagron	Miconazolnitrat	14149313	1
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-b02-291247	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	1
Fagron	Miconazolnitrat	13061501	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07	7
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	7
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791	10
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791nron	1
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-B02-291231	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07	3
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312321	8
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-299790	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299798	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H16-B01-299798	1
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-308432	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-3121321	1
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	3
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306565	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-318686	2
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	160711M	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	2
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	4
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-318686	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/03/16	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-316911	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-215492	1
Fagron	Miconazolnitrat	19041705	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-330082	6
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	5
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345419	6
Fagron	Miconazolnitrat	17C01B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345423	2
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-345419	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345422	1
Fagron	Miconazolnitrat	29091808	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-248857	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-352488	1
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02	1
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-359392	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	9
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03	4
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-355295	2
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-335671	4
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-347802	2
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-350961	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-351310	5
Fagron	Miconazolnitrat	15108-b07-312321	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	2
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-307140	1
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-345423	1
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-b01-359392	1
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-335671	1
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-334877	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-807	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-332373	5
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-355707	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291232	4
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-314838	2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-318687	1
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-340778	1
Fagron	Miconazolnitrat	16e04-b03-322131	2
Fagron	Miconazolnitrat	1328-N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287486	5
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-347788	3
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02	2
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03	2
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-299790	2
Fagron	Miconazolnitrat	15108-B07-312321	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09283005	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287453	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06	4
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299813	5
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291248	6
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287488	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291250	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/04/14	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/16/14	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/09/16	3
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	5
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291249	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02	4
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	7
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-312317	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	1316Q-03451	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318485	1
Fagron	Miconazolnitrat	16144703	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-225671	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	1
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-347788	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294958	11
Fagron	Miconazolnitrat	15137905	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-340778	6
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-315492	2
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	10
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-31485	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-348857	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02	4
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	2
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-354469	1
Fargon	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Fargon	Miconazolnitrat	18B06-B03-345423	1
Fiebig	Miconazolnitrat	16144726	1
Fragon	Miconazolnitrat	18C23-B02-348857	1
Gehe	Miconazolnitrat	14149301	1
Gehe	Miconazolnitrat	13352811	1
Gehe	Miconazolnitrat	16144702	1
Gehe	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	1
GEHE	Miconazolnitrat	16144716	1
GEHE	Miconazolnitrat	18057903	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291247	1
GEHE 13.05	Miconazolnitrat	14149311	1
Gehe 6.03.15	Miconazolnitrat	14149308	2
Gehe am 29.04.2014	Miconazolnitrat	13352802	4
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Caelo	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Caelo	Miconazolnitrat	29001614	1
Caelo	Miconazolnitrat	2900/11/15	3
Caelo	Miconazolnitrat	16e04-b03-321367	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	18057912	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321354	3
Gehe/Ichthyol	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	1
gehe-06.11.18	Miconazolnitrat	18057906	1
Hedinger	Miconazolnitrat	16144720	2
Herstellung	Miconazolnitrat	13185602	1
Ichthyol/Phoenix	Miconazolnitrat	16/098/M	1
Kehr	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	1
Noweda	Miconazolnitrat	14149311	1
Noweda	Miconazolnitrat	14149310	1
Noweda	Miconazolnitrat	15137903	1
Noweda	Miconazolnitrat	16144704	1
Noweda	Miconazolnitrat	17217505	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352806	11
Euro OTC	Miconazolnitrat	16144701	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-01	1
Phoenix	Miconazolnitrat	13185611	1
Phoenix	Miconazolnitrat	13352801	1
Phoenix	Miconazolnitrat	15137915	1
Phoenix	Miconazolnitrat	15E04-B03-327367	1
Phoenix	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	1
Phoenix 21.10.14	Miconazolnitrat	14149301	1
PhoenixWE: 28.04.18 EK:...	Miconazolnitrat	17217505	1
phönix	Miconazolnitrat	15137907	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Miconazolnitrat	16144701	2
phönix	Miconazolnitrat	16144716	1
Phönix	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	1
Phönix	Miconazolnitrat	17217502	1
Phönix	Miconazolnitrat	18C23-B02-355707	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217505	15
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243801	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243803	2
Sanacorp	Miconazolnitrat	13352801	1
Sanacorp EK:5,95 EUR...	Miconazolnitrat	16144703	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243803	9
Sanacorp W.E:27.03.18 ...	Miconazolnitrat	16144726	2
Caelo	Miconazolnitrat	1/AD1	1
Caelo	Miconazolnitrat	AKD9	1
Caelo	Miconazolnitrat	8/AKD4	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	4
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	16
Caelo	Miconazolnitrat		3
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	2
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	6
Fagron	Miconazolnitrat		1
Sanacorp	Miconazolnitrat		1

- 98 522 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 842 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 170
Typ B	0	683	0	111 831
Typ C	0	1224	14	98 522

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 %)	100,0000 % (> 99,1215 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,8691 % (> 98,6268 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	95,28	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24593	22630	4,27	126,35
20817	21350	1,25	125,50
20905	21900	4,10	122,63
21350	21350	0,00	125,25
21900	21900	0,00	128,59
22630	22630	0,00	127,54
20875	21900	5,13	121,39
21649	21900	5,87	124,87
21351	21350	1,66	124,48

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Minoxidil**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20879-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Minoxidil	7	9	320

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 270 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Minoxidil	172278	23816	40
Caelo	Minoxidil	191957	24758	40
Euro OTC	Minoxidil	1607007	22688	40
Euro OTC	Minoxidil	1705008	23437	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
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

- 111934 Spektren aus insgesamt 2282 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1336 Spektren von 341 *Apo-Ident*-Kunden aus 336 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 304 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D	Minoxidil	1210056-01	1
AHC 14.08.13 EK40,14	Minoxidil	1210056-02	1
AHD	Minoxidil	1210056-01	1
AHD	Minoxidil	1311038-01	1
AHD	Minoxidil	15230812	1
AHD	Minoxidil	1504013-02	1
AHD	Minoxidil	18149801	1
Euro OTC	Minoxidil	1405028-01	29
Audor Pharma	Minoxidil	AP007/15M	4
Audor Pharma	Minoxidil	AP-016/15M	1
Alliance health	Minoxidil	1411006-01	3
Alliance Healthc. 15.05...	Minoxidil	1203035-03	1
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-02	1
anzag	Minoxidil	1504013-02	1
Anzag	Minoxidil	1112024-02	1
Anzag	Minoxidil	13E13-N10	1
Anzag	Minoxidil	14234505	1
Anzag 14.11.12 ek:40,14	Minoxidil	120303501	1
Anzag 18.10.12 ek:40,14	Minoxidil	1203035-01	1
apo-ident.	Minoxidil	1607007-07	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M/5270	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP088/14M	1
Audor Pharma	Minoxidil	8/14M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/17M	2
Audor Pharma	Minoxidil	AP020/11M	3
Audor Pharma	Minoxidil	AP010/12M	5
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/13M	2
Audor Pharma	Minoxidil	APK007	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M	4
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/16M	7
Audor Pharma	Minoxidil	AP008/14M	6
Audor Pharma	Minoxidil	414E-02844	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP016/15M	7
Audor Pharma	Minoxidil	AP011/16M	1
Bombastus	Minoxidil	1710043-01	1
Bombastus	Minoxidil	4/13	1
Bombastus	Minoxidil	1112024-03	1
Caelo	Minoxidil	20160211-1	1
Caelo	Minoxidil	11150207	1
Caelo	Minoxidil	11K11-n09	1
Caelo	Minoxidil	11302003	1
Caelo	Minoxidil	12023902	1
Caelo	Minoxidil	11302005	1
Caelo	Minoxidil	12023901	2
Caelo	Minoxidil	12023907	4
Caelo	Minoxidil	1112024-01	1
Caelo	Minoxidil	20151112-5	1
Caelo	Minoxidil	12H07-N03	4
Caelo	Minoxidil	1203035	1
Caelo	Minoxidil	12023908	1
Caelo	Minoxidil	12273704	3
Caelo	Minoxidil	31051305	1
Caelo	Minoxidil	1309501	1
Caelo	Minoxidil	13039503	3
Caelo	Minoxidil	13E13-N10	1
Caelo	Minoxidil	13179504	2
Caelo	Minoxidil	12273710	1
Caelo	Minoxidil	13179503	6
Caelo	Minoxidil	13179502	5
Caelo	Minoxidil	130402901	1
Caelo	Minoxidil	22031402	1
Caelo	Minoxidil	14093707	1
Caelo	Minoxidil	14093703	4
Caelo	Minoxidil	14093702	2
Caelo	Minoxidil	1411006-01	2
Caelo	Minoxidil	14234505	5
Caelo	Minoxidil	14234502	2
Caelo	Minoxidil	14L03-B02-301431	1
Caelo	Minoxidil	5081502	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308182	1
Caelo	Minoxidil	15230802	3
Caelo	Minoxidil	17011602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	1509035-01	3
Caelo	Minoxidil	15230805	2
Caelo	Minoxidil	15230803	3
Caelo	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Caelo	Minoxidil	121005601	1
Caelo	Minoxidil	15436204	2
Caelo	Minoxidil	15K17-B05-318692	1
Caelo	Minoxidil	15230806	2
Caelo	Minoxidil	15436406	4
Caelo	Minoxidil	15436412	1
Caelo	Minoxidil	5217M-02844	1
Caelo	Minoxidil	17227801	12
Caelo	Minoxidil	17H08-B06-342282	1
Caelo	Minoxidil	1807018-01	5
Caelo	Minoxidil	18016107	3
Caelo	Minoxidil	1901005-01	1
Caelo	Minoxidil	13I23-N07	2
Fagron	Minoxidil	16j24-B04-329291	1
Caelo	Minoxidil	1520002455	1
Caelo	Minoxidil	1705008-01	4
Caelo	Minoxidil	13/23-N07	1
Caelo	Minoxidil	13K04B05290380	1
Caelo	Minoxidil	1607007-01	2
Caelo	Minoxidil	17227803	4
Caelo	Minoxidil	1807018_01	1
Caelo	Minoxidil	13179501	2
Caelo	Minoxidil	12273703	2
Caelo	Minoxidil	1210056-01	2
Caelo	Minoxidil	1210056-02	3
Caelo	Minoxidil	1509035	1
Caelo	Minoxidil	170043-01	1
Caelo	Minoxidil	17H08-B06-341377	1
Caelo	Minoxidil	1602013-01	9
Caelo	Minoxidil	130402902	1
Caelo	Minoxidil	1504013-01	5
Caelo	Minoxidil	1311038-01	2
Caelo	Minoxidil	1405028-01	1
Caelo	Minoxidil	15230804	6
Caelo	Minoxidil	160201302	2
Caelo	Minoxidil	13179507	3
Caelo	Minoxidil	3013M-02844	1
Caelo	Minoxidil	14234509	3
Caelo	Minoxidil	1710043-01	4
Caelo	Minoxidil	15436408	3
Caelo	Minoxidil	1203035-01	1
Caelo	Minoxidil	13373106	1
Caelo	Minoxidil	15230811	4
Caelo	Minoxidil	15436202	6
Caelo	Minoxidil	15436201	4
Caelo	Minoxidil	160707-01	1
Caelo	Minoxidil	15436404	3
Caelo	Minoxidil	15H07-B03-317340	1
Caelo	Minoxidil	15436414	4
Caelo	Minoxidil	15230812	1
Caelo	Minoxidil	18149802	5
Caelo	Minoxidil	15436415	1
Caelo	Minoxidil	2905047-01	1
Caelo	Minoxidil	16J24-B05-332092	1
Caelo	Minoxidil	1504013-02	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-309180	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	15K17-B05-318240	1
Caelo	Minoxidil	15k17-b06-324965	1
Caelo	Minoxidil	170500801	4
Caelo	Minoxidil	18149801	1
Caelo	Minoxidil	K0071/16/04/065	1
Caelo	Minoxidil	13179501-3467312121	1
Caelo	Minoxidil	14093706	3
Caelo	Minoxidil	1803004-01	3
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	13039501	1
Doppeleiche Apotheke	Minoxidil	13E13-N10	2
Eurho	Minoxidil	1803004-01	2
EuRho	Minoxidil	1105030-02	1
EuRho	Minoxidil	1108039-02	2
EuRho	Minoxidil	1705008-01	1
EuRho / Noweda	Minoxidil	1304029-02	1
EuRho/ Alliance	Minoxidil	1705008-01	1
EuRho/Fiebig	Minoxidil	1411006-01	1
EuRho/Kehr	Minoxidil	30/17	1
EuRho/Kehr	Minoxidil	1803004-01	2
EuRho/Noweda	Minoxidil	1607007-01	1
EuRho/Noweda	Minoxidil	1710043-01	2
EuRho/Sanacorp	Minoxidil	1901005-01	1
Euro	Minoxidil	1304029-02	1
Euro	Minoxidil	1504013-01	2
Euro OT/Phönix	Minoxidil	1710043-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035	1
Euro OTC	Minoxidil	160700701	3
Euro OTC	Minoxidil	1203035-03	11
Euro OTC	Minoxidil	130402902	1
Euro OTC	Minoxidil	130402901	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-C2	1
Euro OTC	Minoxidil	131103801	4
Euro OTC	Minoxidil	29071402	1
Euro OTC	Minoxidil	700158	1
Euro OTC	Minoxidil	141100601	5
Euro OTC	Minoxidil	1504013-2	1
Euro OTC	Minoxidil	1602016-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1612011-01	47
Euro OTC	Minoxidil	15436404	1
Euro OTC	Minoxidil	2091714	1
Euro OTC	Minoxidil	1710043-01	39
Euro OTC	Minoxidil	16120-01	1
Euro OTC	Minoxidil	171004301	5
Euro OTC	Minoxidil	17H08-B06	1
Euro OTC	Minoxidil	15081829	1
Euro OTC	Minoxidil	103004-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-01	10
Euro OTC	Minoxidil	1112024-02	5
Euro OTC	Minoxidil	16070007-01	1
Euro OTC	Minoxidil	161201-01	1
Euro OTC	Minoxidil	170703M/1602013-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1803004_01	1
Euro OTC	Minoxidil	1907025_01	1
Euro OTC	Minoxidil	140502801	3
Euro OTC	Minoxidil	1705008_01	1
Euro OTC	Minoxidil	1901005-01	11
Euro OTC	Minoxidil	1803004-01	18
Euro OTC	Minoxidil	1112024-01	1
Euro OTC	Minoxidil	121005601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Minoxidil	104029-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1509035-01	31
Euro OTC	Minoxidil	1602013-01	33
Euro OTC	Minoxidil	1607007	1
Euro OTC	Minoxidil	1612011-011	1
Euro OTC	Minoxidil	1710043_01	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018-01	23
Euro OTC	Minoxidil	1707018-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-03	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-02	15
Euro OTC	Minoxidil	180708-01	1
Euro OTC	Minoxidil	4/13	2
Euro OTC	Minoxidil	1705008-01	34
Euro OTC	Minoxidil	1710043-03	1
Euro OTC	Minoxidil	180701801	1
Euro OTC	Minoxidil	1405028-1	1
Euro OTC	Minoxidil	1102010-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-01	14
Euro OTC	Minoxidil	1210056-02	25
Euro OTC	Minoxidil	1304029-01	16
Euro OTC	Minoxidil	1919	1
Euro OTC	Minoxidil	14050281	1
Euro OTC	Minoxidil	12/17	1
Euro OTC	Minoxidil	13001	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-1	1
Euro OTC	Minoxidil	190100501	1
Euro OTC	Minoxidil	12/16	2
Euro OTC	Minoxidil	13110838-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-03	3
Euro OTC	Minoxidil	1203035-02	6
Euro OTC	Minoxidil	120303503	1
Euro OTC	Minoxidil	17050008	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-01	27
Euro OTC	Minoxidil	17100-43-01	1
Euro OTC	Minoxidil	6/12	2
Euro OTC	Minoxidil	1607001-01	1
Euro/ Phönix	Minoxidil	1405028-01	1
EUro/AHD	Minoxidil	1203035-03	2
Euro/Anzag	Minoxidil	150903501	1
Euro/Gehe	Minoxidil	1112024-03	1
Euro/Gehe	Minoxidil	140528-01	1
Euro/Noweda	Minoxidil	1602013-02	1
Euro/Noweda	Minoxidil	1612011-01	1
Euro OTC	Minoxidil	16122011_01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	161201101	2
euroct/Gehe	Minoxidil	1304029-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-02	24
Euro OTC	Minoxidil	1607007-01	30
Euro OTC	Minoxidil	160201301	1
Euro OTC	Minoxidil	1803004	1
Euro OTC	Minoxidil	1009042-01	3
Euro OTC	Minoxidil	161201101	1
Euro OTC	Minoxidil	12100056-01	1
Euro OTC	Minoxidil	140528-01	1
Euro OTC	Minoxidil	150401-01	1
Euro OTC	Minoxidil	19/16	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018-02	1
Euro OTC	Minoxidil	10/13	1
europharm/gehe	Minoxidil	1710043-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Europarm/Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
EurPS	Minoxidil	1504013-01	2
Fagrin	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301431	1
Fagron	Minoxidil	11K11-N09	3
Fagron	Minoxidil	4110I-02844	1
Fagron	Minoxidil	612212844	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N05	5
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	12
Fagron	Minoxidil	120303503	1
Fagron	Minoxidil	11H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	12H07N03	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N050087/240	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N030265/432	1
Fagron	Minoxidil	12H07-No3	1
Fagron	Minoxidil	27081301	1
Fagron	Minoxidil	13E13N10	1
Fagron	Minoxidil	26111302	1
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	6
Fagron	Minoxidil	11021402	1
Fagron	Minoxidil	13J29-B02	1
Fagron	Minoxidil	13J23N07	2
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290377	5
Fagron	Minoxidil	1311038-01	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290379	2
Fagron	Minoxidil	14B04-B07	1
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-297364	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301541	1
Fagron	Minoxidil	1411006-01	2
Fagron	Minoxidil	14L03-Bo2-301430	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308182	5
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301434	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301429	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B08	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-30129	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	6
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B09-312663	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B09-308181	1
Fagron	Minoxidil	1510001251	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318241	1
Fagron	Minoxidil	15H07-B01-314726	1
Fagron	Minoxidil	15K197-B05-318411	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325490	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321928	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06	1
Fagron	Minoxidil	1612011-01	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-334447	1
Fagron	Minoxidil	15436408	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B05	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-335427	4
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336690	1
Fagron	Minoxidil	1705008-01	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06	1
Fagron	Minoxidil	18C19-B01-348984	3
Fagron	Minoxidil	17H08-B09	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318691	2
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-341377	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-0004	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290380	3
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N050145/240	1
Fagron	Minoxidil	13L23-N07	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301429	6
Fagron	Minoxidil	15e19-b06-308180	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-320188	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-324965	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321927	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321926	5
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354525	2
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336689	3
Fagron	Minoxidil	17B22/B02/336689	2
Fagron	Minoxidil	18C20-B01	1
Fagron	Minoxidil	15E19-06-308183	1
Fagron	Minoxidil	18C19-B01-348985	1
Fagron	Minoxidil	11E17-N07	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352629	2
Fagron	Minoxidil	1520002631	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-340514	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328218	2
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-351844	2
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-290883	3
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308181	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318240	1
Fagron	Minoxidil	2/16M	2
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354524	1
Fagron	Minoxidil	1901005-01	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346948	1
Fagron	Minoxidil	321926	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-329291	1
Fagron	Minoxidil	13E13-N10	9
Fagron	Minoxidil	15E19-B06	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01	2
Fagron	Minoxidil	12A25-N04	4
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	1420001962	1
Fagron	Minoxidil	1/16M	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-338767	1
Fagron	Minoxidil	7/13	1
Fagron	Minoxidil	13H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308179	1
Fagron	Minoxidil	170612184	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-338766	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346945	1
Fagron	Minoxidil	18C20-b01-351844	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352702	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301430	2
Fagron	Minoxidil	16J24-B05-332092	3
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352116	1
Fagron	Minoxidil	1803004-01	1
Fagron	Minoxidil	1210056-02	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308180	5
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318411	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325491	2
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328226	3
Fagron	Minoxidil	1520000768	2
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-341376	5
Fiebig	Minoxidil	1607007-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Minoxidil	1612011-01	1
Fiebig	Minoxidil	1705008-01	1
Fiebig	Minoxidil	171004301	1
Fiebig	Minoxidil	1807017-01	1
Fiebig	Minoxidil	1901005-01	1
Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812	Minoxidil	111202403	1
Gatt-Koller	Minoxidil	1803103	2
Gehe	Minoxidil	AP006/13M	1
Gehe	Minoxidil	1405028-01	1
Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Gehe	Minoxidil	15436406	1
Gehe	Minoxidil	15436201	1
Gehe	Minoxidil	1612011-01	1
Gehe	Minoxidil	1710043-01	1
GEHE	Minoxidil	1907025-01	1
Caelo	Minoxidil	150401301	1
Audor Pharma	Minoxidil	APK0071/16/04/065-1M	1
Caelo	Minoxidil	160013-01	1
Caelo	Minoxidil	AP011/16M	1
Caelo	Minoxidil	15436202/1060217	1
Caelo	Minoxidil	1070318/17227803	1
Caelo	Minoxidil	1602013-02	3
Gehe/Euro	Minoxidil	150903501	1
Euro OTC	Minoxidil	6614849	1
Hedinger	Minoxidil	14B04-B07	2
Hedinger/Fiebig	Minoxidil	1612011-01	1
Hedinger/Sanacorp	Minoxidil	12C29-N05	1
Ichthyol/Noweda	Minoxidil	17117803	1
Ichthyol-Gesellschaft	Minoxidil	1311038-01	1
ICROM	Minoxidil	6/12	1
icrom spa	Minoxidil	511v	1
Icrom/Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Jenne	Minoxidil	17H08-B06-341377	1
Kehr	Minoxidil	1705008-01	1
Kehr	Minoxidil	1803004-01	1
Fagron	Minoxidil	16/24-B04-328218	1
Caelo	Minoxidil	AP006/17M	1
Noweda	Minoxidil	14093703	1
Noweda/ Infecto Pharm	Minoxidil	1607007-01	1
Noweda/Apomix	Minoxidil	1504013-02	1
Caelo	Minoxidil	16J24-B05-331128	1
Euro OTC	Minoxidil	2002312844	1
Euro OTC	Minoxidil	1411006601	1
Euro OTC	Minoxidil	1907025-01	2
Phoenix	Minoxidil	1602013-02	1
Phoenix	Minoxidil	16J25-B05-332092	1
PhOENIX 19.03.2012	Minoxidil	1311038-01	2
Caelo	Minoxidil	18149813	2
phönix	Minoxidil	1509035-01	1
phönix	Minoxidil	1602013-01	3
phönix	Minoxidil	1612011-01	2
Phönix	Minoxidil	1112024-03	1
Phönix	Minoxidil	1304029-01	1
Phönix	Minoxidil	1203035-02	1
Phönix	Minoxidil	1602013-02	1
Phönix	Minoxidil	1612011-01	1
Phönix	Minoxidil	1705008-01	1
PHÖNIX	Minoxidil	1705008-01	2
Phönix /euro	Minoxidil	170500801	2
Caelo	Minoxidil	180701801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	14062018-RQ-A	1
Phönix/EuRho	Minoxidil	1710043-01	2
Euro OTC	Minoxidil	1807018	1
Euro OTC	Minoxidil	170500801	3
sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
sanacorp	Minoxidil	13K04-B05-290379	1
Sanacorp	Minoxidil	1203035-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
Sanacorp	Minoxidil	120056-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-02	2
Sanacorp	Minoxidil	13179502	2
Sanacorp	Minoxidil	13179501	2
Sanacorp	Minoxidil	1304029-02	3
Sanacorp	Minoxidil	14093701	1
Sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Sanacorp	Minoxidil	14093702	1
Sanacorp	Minoxidil	140502801	1
Sanacorp	Minoxidil	1411006-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1504013-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1612011-01	1
Sanacorp, 81,00EUR, 27.1.17	Minoxidil	1607007-01	1
Caelo	Minoxidil	11e17-n07	1
Caelo	Minoxidil	11150209	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-02	10
Vdl 14.07.14	Minoxidil	1311038-01	1
VDL;81,0EUR;21.05.15	Minoxidil	1411006-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	30
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	38
Audor Pharma	Minoxidil		34
Caelo	Minoxidil	13039501	7
Caelo	Minoxidil		7
Euro OTC	Minoxidil	1612011	1
Euro OTC	Minoxidil		3
Kumar Organic Products ...	Minoxidil		1
phönix	Minoxidil		1

- 98 424 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 797 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Minoxidil* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	377	22	108 270
Typ B	0	575	5	111 934
Typ C	0	1327	9	98 424

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 %)	94,4862 % (> 93,7343 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,1379 % (> 98,6207 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,3263 % (> 99,1018 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcitrat-Tetrahydrat	25,36	—
Bacitracin	29,73	—
Magnesiumcitrat	45,23	—
Levothyroxin-Natrium	49,24	—
Cyanocobalamin	51,92	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20879	21630	4,05	31,25
21359	21630	3,50	30,47
21361	21630	2,86	31,10
21630	21630	0,00	31,90
21912	21933	2,98	28,31
21933	21933	0,00	26,41
22365	22365	0,00	30,18
22982	22982	0,00	32,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mometasonfuroat, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20100-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mometasonfuroat, mikronisiert	7	6	275

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Mometasonfuroat,...	160286	22433	60	20160316*
Caelo	Mometasonfuroat,...	163532	23046	40	20170104*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602	60	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602SI	31	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238	60	20151118*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238SI	30	20151118*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1610009	23136	40	20170321*
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850	40	20130620
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850SI	44	20130620
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887	40	20160209
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887SI	30	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 194 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374	60
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	183341	24563	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008	24295	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035	24794	40
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374SI	38
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433SI [†]	30
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	163532	23046SI [†]	23
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	183341	24563SI	21
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715SI	33
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009	23136SI [†]	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878SI	27
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008	24295SI	20

- 112042 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 888 Spektren von 297 *Apo-Ident*-Kunden aus 296 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 275 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD 20.06.14 EK 37,29	Mometasonfuroat, mikronisiert	12C07-B05-291268	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-312233	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-314479	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	8
Alliance Health 27.01.2...	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Alte Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	1
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29N03	1
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0117M	3
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM010/0116M	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
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0177M	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0517M	5
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM301/0118M	2
Bombastus	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	1
Bombastus	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351202	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304612	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11b03	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035608	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351205	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035607	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18102013B	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351210	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304603	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351208	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304609	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07298481	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	200315A	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281102	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281101	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189802	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310865	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189807	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028609	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028607	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24_B03_324852	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181709	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028605	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181705	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1704012A	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181715	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353204	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	10
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353207	11
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635209	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026017	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334104	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353209	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026015	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0002	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189804	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026004	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181714	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026009	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1602809	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17348901	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351215	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304606	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	N01352M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028606	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181704	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353210	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026003	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334102	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	240913a	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322739	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635206	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026001	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026011	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0117M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635211	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189809	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-Bo2-314479	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NV1000M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026007	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12339604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304604	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110305	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181710	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353205	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353208	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07-351001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028601	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351201	1
Caelo/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279003	1
Caelo/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Caesar u Loretz	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
caesar&Loretz GmbH,Phön...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Cealo/Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08B11322738	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	1
EuRho/Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1203024-02	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-01	6
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-01	9
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	4
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	5991	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	23051822	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008-01	4
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	181000801	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	7
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	13
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008_01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-02	3
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-B11-332111	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	160602101	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-02	1
Euro OTG	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02347349	1
Fagr/sana EK: EUR 39,21 /...	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-35151	1
Fagro	Mometasonfuroat, mikronisiert	1511B02	1
Fagro/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-329817	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	16
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11C02-N03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11K28-N09	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N03	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12I29-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F7-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10805-N12	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13f17-n01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23_n02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291266	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS1513M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291265	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20b04291265	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291265	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-297240	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304124	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-304124	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308276	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-308276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10E31-N26	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU2504M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	5/0715	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15J11-B02-315705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-315705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304121	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03308860	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11B02315705	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	140305MF	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319740	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324852	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11-329817	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM010/0116	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	10
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	6071716	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-334371	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02339277	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	334371	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	347349	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347349	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-341351	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17d19-b02-347349	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352745	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	352632	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-b07	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354318	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352744	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-357640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-357228	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16/24-B11-332122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-0002	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-no2	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07297240	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191761	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-330978	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308860	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	4(18B19-B07-351001	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-294645	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291264	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-302374	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-B07-357640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11F08-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06319749	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	14
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0004	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291269	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324851	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02342642	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07352745	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354320	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327346	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-322739	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327372	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304122	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332110	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19_B02_339278	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1814E3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2114M3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM008/0915	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11334371	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	335793	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10C29-N10	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	3313A-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2714U-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302375	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2215I-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13Do8-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339278	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351001	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16724-B11-332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304120	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12e02-n11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G-B11-310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-316705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-b03-327372	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	14h06-b07-298481	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028603	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	2
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	2
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	2
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	1
GEHE	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	1
Gehe 07.12.18	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027_02	1
GEHE 17.04.2014	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	2
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-11-335793	1
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-29126	1
Ichthyol-Gesellschaft/Ph. . .	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	2
Kehr	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	1
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335792	1
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-803-324851	1
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-326790	7
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	3
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281103	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110301	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	161000901	1
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	3
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	10
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	20
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298482	7
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302376	2
Fagon	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304123	13
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM004/0716	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181708	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353211	10
phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-b03	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13/23-N02	2
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	16c24-b03-327346	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-34476	1
Phönix Gotha	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	1/AKD4	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353211	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339276	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-344776	2
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
SanacorpWE:12.01.2017 ...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	1
sidonia	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&lorenz,AHC,08.08...	Mometasonfuroat, mikronisiert		1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert		1

- 98 872 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 834 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 194
Typ B	0	412	60	112 042
Typ C	0	748	140	98 872

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 % (> 99,8881 %)	84,2342 % (> 83,8964 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clobetasolpropionat	69,15	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22238	22238	0,00	74,93
21602	22433	4,69	75,88
22887	22433	4,34	71,37
23136	23136	0,00	71,64
20850	22433	2,45	70,10
22433	22433	0,00	72,56
23046	23046	0,00	71,35

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Monostearate
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20691-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Monostearate; Arlacel[®] 60; Glycerinmonostearat 40-55%; Glycerinmonostearat 60; Glycerinmonostearat, selbstemulgierend; Glycerinum monostearanicum 40-55%; Glycerinum monostearanicum 60; Glycerinum monostearanicum emulsificantes; Glyceroli monostearates 40-55%; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55%; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, selbstemulgierend; Softisan[®] 601; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat; Sorbitanum monostearanicum; Span[®] 60; Tegin[®]

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glycerolmonostearat 40-55%	6	3	22
Glycerolmonostearat 60	7	2	16
Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	4	5	15
Softisan® 601	3	2	3
Sorbitanmonostearat	5	5	29

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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...	12105720	20867	40	20120424
Caelo	Glycerolmonostea...	14099903	21446	60	AR-15-FG-000732-02
Caelo	Glycerolmonostea...	154450	22464	60	20160225*
Fagron	Glycerolmonostea...	14C12-B40-292622	21545	60	20140404
Fagron	Glycerolmonostea...	15E13-B03-305532	22277	60	20150703
Caelo	Glycerolmonostea...	13109304	21093	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostea...	13232604	21437	60	1504599
Caelo	Glycerolmonostea...	15286302	21982	60	20150911
Caelo	Glycerolmonostea...	15286302	22320	60	AR-16-FG-009226-01
Caelo	Glycerolmonostea...	16233804	23188	40	10052
Caelo	Glycerolmonostea...	180683	24025	40	20180430*
Caelo	Glycerolmonostea...	182462	24371	40	20181008*
Caelo	Glycerolmonostea...	190547	24673	40	20190423*
Caelo	Glycerolmonostea...	12210401	20751	80	1407214
Caelo	Glycerolmonostea...	12210401	20783	40	20120726
Caelo	Glycerolmonostea...	14240607	21576	60	1412120
Caelo	Glycerolmonostea...	14240607	21585	60	20140815
Caelo	Glycerolmonostea...	161646	22623	40	20160727*
Caelo	Glycerolmonostea...	16030301	22667	40	20160204
Caelo	Softisan® 601	13296104	20997	40	1403144
Caelo	Softisan® 601	15184905	21974	60	20150611
Caelo	Softisan® 601	172178	23690	40	20170817*
Caelo	Sorbitanmonostea...	12274801	20828	40	20120924
Caelo	Sorbitanmonostea...	162352	22764	40	20160826*
Caelo	Sorbitanmonostea...	17030805	23706	40	20170210
Caelo	Sorbitanmonostea...	172564	23831	40	20171027*
Fagron	Sorbitanmonostea...	14J07-B02-299399	21885	60	AR-16-FG-004368-01

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 107 249 Spektren aus insgesamt 1887 Chargen von 385 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1100 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	180447	24267	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	190794	24709	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	191186	24713	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20677	80
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22646	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	11079309	20621	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	21993	60
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	172585	23822	40
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste...	11I15-N09	20746	80
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste...	12B14-N10	20786	40
Caelo	Softisan® 601	14099604	21488	40
Caelo	Softisan® 601	162364	22648	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	171781	23622	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	180432	24021	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	183125	24377	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	192168	24900	40
Fagron	Sorbitanmonostearat	11I26-N09	20736	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	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	22278	60
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	22341	60
Caelo	Softisan® 601	162364	22766	40

- 111 414 Spektren aus insgesamt 2278 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.

- 226 Spektren von 115 *Apo-Ident*-Kunden aus 95 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105704	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	131156602	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221308	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169710	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280912	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445007	5
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14359407	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445010	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044702	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221303	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044701	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445011	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445014	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105729	1
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 40-55%	13221311	2
Euro OTC	Glycerolmonostearat 40-55%	15280904	2
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12A27-N11	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12K05-N06	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	7G19-N09	1
Spangropharm	Glycerolmonostearat 40-55%	80402468	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13156601	2
Anzag	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
Audor Pharma	Glycerolmonostearat 60	13232604	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13018201	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1301821	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15009203	13
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17061703	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	19054702	4
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17167803	4
Caelo	Glycerolmonostearat 60	18068303	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17167804	4
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286308	4
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286307	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	18246207	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	14012002	4
Caesar & Loretz/Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	13109304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	14012002	1
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Euro OTC	Glycerolmonostearat 60	16233804	1
Fagron	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
L12	Glycerolmonostearat 60	16233802	2
Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Phonix	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	12001001	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	11079308	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109405	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109402	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240611	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	4
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16030304	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16164604	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16164606	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	18328702	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109410	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	1420607	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	17258501	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	17258505	1
Gehe	Glycerolmonostearat, selbste...	14240605	2
Noweda	Glycerolmonostearat, selbste...	11079301	1
Caelo	Softisan [®] 601	15184901	1
Caelo	Softisan [®] 601	14099608	1
Caesar & Loretz GmbH	Softisan [®] 601	18197002	1
ALH	Sorbitanmonostearat	16235202	1
anzag	Sorbitanmonostearat	14195	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209410	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274807	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038510	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218803	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	26031507	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235207	9
Caelo	Sorbitanmonostearat	17345402	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218804	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300302	7
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038504	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209417	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038511	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209419	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274813	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	15415202	8
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300308	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209418	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	5052	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	12E30-N14	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10_N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10-N10	1
Ichthyl/Phoenix	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	18204705	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218808	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235202	1
Phonix	Sorbitanmonostearat	13209418	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	17178102	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	9
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	16233804	5
Caelo	Glycerolmonostearat 60		1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240607	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16030301	3
Caelo	Softisan® 601	13296104	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	17030805	4
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	1
Nachprüfung	Sorbitanmonostearat		1

- 99 534 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 033 Chargen von 699 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	107 249
Typ B	0	946	154	111 414
Typ C	0	213	13	99 534

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 %)	86,0000 % (> 85,7273 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	94,2478 % (> 92,9204 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcalciumedetat	25,74	—
Wollwachsalkohole	27,56	—
Menthol	28,88	—
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ. ...)	29,86	—
Emulgate® 1000 NI	35,33	—
Cetylstearylalkohol	38,66	—
Magnesiumstearat	40,44	—
Biotin	42,64	—
Cetylalkohol	43,53	—
Nichtionische emulgierende Alkohole	50,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21885	21885	0,00	44,64
20751	20751	0,00	33,49
24025	24025	0,00	42,60
22277	21446	21,23	34,48
20783	20751	2,63	33,50
22667	20751	8,36	30,10
24673	24673	0,00	41,74
20691	21446	6,73	39,60
20867	21446	18,40	39,33
21446	21446	0,00	39,02
21545	21446	14,77	40,09
20828	22764	20,22	45,04
21576	21576	0,00	37,85
21585	21576	1,64	37,58
20997	20997	0,00	41,04
23690	23690	0,00	40,42
22764	22764	0,00	47,02
23706	22764	3,44	46,64
23831	23831	0,00	45,74
21437	21437	0,00	33,35
23188	23188	0,00	35,50
22464	22464	0,00	33,66
21974	20997	11,20	41,91
21982	22320	2,68	35,33
22320	22320	0,00	36,53
24371	24371	0,00	38,16
22623	22623	0,00	41,09
21093	21093	0,00	43,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mupirocin-Calcium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20781-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mupirocin-Calcium	4	1	10

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	21745	60	20141103
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454	60	20160504*
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	20781	40	1401556
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01-316111	23213	40	20150909

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mupirocin-Calcium	161608	23860	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mupirocin-Calcium	9041801	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	17356502	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	24041801	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	83200301013	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	18191601	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	14B03-B30-297291	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-338597	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-339080	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	83200340116	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01	1

- 99 750 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 116 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	10	0	99 750

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sojalecithin (Instantform)	49,49	–
Menthol	54,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	48,68
21745	22454	4,90	48,16
22454	22454	0,00	47,97
23213	22454	9,22	47,93

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20957-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	6	2	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Naloxonhydrochlo...	AP13501078IIN	22811	40	20160429
Audor Pharma	Naloxonhydrochlo...	AP1547I022-1N	24707	40	20180629
Caelo	Naloxonhydrochlo...	163577	23039	40	20170306*
Caelo	Naloxonhydrochlo...	170441	23862	40	20170306*
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13D22-N07	20957	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13L12-B03	21271	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15322517	22828	40
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	190088	24537	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	AP13501078N	1
Caesar & Loretz GmbH	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19008803	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	11/23-N01	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	12G19-N02	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	12-00071	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	12G19-N02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15B06-B02-304421	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15H04-B09-314068	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	14F20-B02-296077	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18K20-B05-356947	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15E28-B01-308324	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15H04-B09	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15K11-B05-319571	1

- 99 740 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 112 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	15	5	99 740

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	75,0000 % (> 60,0000 %)

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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estriol	39,01	–
Oxycodonhydrochlorid	42,19	–
Oxybutyninhydrochlorid	51,13	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20957	20957	0,00	41,39
21271	20957	5,60	39,01
23862	23862	0,00	43,68
23039	23039	0,00	45,05
22811	23862	10,35	45,38
24707	23039	16,91	47,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Naphazolinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20899-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Naphazolinhydrochlorid	4	4	79

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Naphazolinhydroc...	181193	24498	40	20180504*
Euro OTC	Naphazolinhydroc...	1407034-01	21623	60	AR-15-FG-007847-01
Euro OTC	Naphazolinhydroc...	1506015	21859	60	20150727*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	161741	24496	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	22753	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1704005	23385	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1903006	24613	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 160 Spektren von 122 *Apo-Ident*-Kunden aus 83 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 79 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	14070034-01	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	2275310	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	9285103	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081107	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15071404	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1307020-02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223303	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12176203	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	140703402	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-350950	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18119302	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	16174101	3
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	732570001	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223301	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1506015-2	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05/171025NHC	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1206037	1
Caleo /Herba	Naphazolinhydrochlorid	9285103	1
EuRho	Naphazolinhydrochlorid	1114I-001885	1
Eurho/Phoenix	Naphazolinhydrochlorid	4413I-01885	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-02	7
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	616620001	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-03	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-02	4
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-02	4
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1307020-03	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1103031-02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	150601502	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	113031-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4309I-01885	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11J13-N08	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01o256/310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13A07-N06	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11N07	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13K27-N04	12
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-B03-295105	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-326850	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-330834	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335313	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335113	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-343566	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-354882	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-803-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17c02-b05-335313	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1802201903	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-350950	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-332933	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-305291	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11/05-N02	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-322527	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11K25-N03	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-295105	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-341579	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11I05-N02	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-346657	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09B08352462	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4509E-01885	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	60494000113K27-N04	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	7001260012	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05B05326850	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	19D03-B02-362717	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13k27-n04	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1303-B03	1
Fargon	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	1
Fargon/Apo.am Park	Naphazolinhydrochlorid	539580002	1
Fargon/Noweda	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-346657	1
Gatt-Koller	Naphazolinhydrochlorid	1803834	1
Gehe/EuRo	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	1
Noweda-Fragon	Naphazolinhydrochlorid	1303B03305291	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1216203	1
Phonix	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	1
Phönix	Naphazolinhydrochlorid	586550002	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375203	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	1

- 99 600 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 043 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	108 349
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	159	1	99 600

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 % (> 99,8881 %)	99,3750 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Doxylaminhydrogensuccinat	28,50	—
Omeprazol	33,41	—
Diltiazemhydrochlorid	33,97	—
Dexamfetaminsulfat	35,57	—
L-Prolin	35,98	—
Glycin	41,76	—
Cocainhydrochlorid	43,92	—
Methadonhydrochlorid	44,23	—
Papaverinhydrochlorid	48,92	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	8,79	27,94
21397	21859	3,25	31,90
21398	21859	2,27	28,00
21623	21623	0,00	28,97
21859	21859	0,00	29,80
24498	24498	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Naphazolinnitrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20501-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Naphazolinnitrat	4	2	13

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Naphazolin	1512033	22302	60	20160126*
Euro OTC	Naphazolin	1810016	24341	40	20181112*
Fagron	Naphazolin	12L10-N03	20846	40	20121217
Fagron	Naphazolin	12J08-B40-287904	21808	60	20131129

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naphazolin*nitrat.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Naphazolin nitrat	1512033-01	23275	40
Fagron	Naphazolin nitrat	16A14-B03-327343	23164	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin nitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Naphazolin nitrat	12I21-N05	1
Caelo	Naphazolin nitrat	18K30-B02-357305	1
Fagron	Naphazolin nitrat	21021304	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12/21-N05	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08-B40	1
Fagron	Naphazolin nitrat	140214N	1
Fagron	Naphazolin nitrat	16A14-B03-327343	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08B40-294166	1
Fagron	Naphazolin nitrat	16A14-B03-322534	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08-B40-294166	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12j08-b40-303401	1
Fagron	Naphazolin nitrat	16A14-B03-333325	1
Fagron	Naphazolin nitrat	11I05-N03	1

- 99 747 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin nitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolin nitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	108 469
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	13	0	99 747

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sulfogaiacol-Hydrat	55,30	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	59,23
21808	22302	3,64	63,05
24341	24341	0,00	80,02
22302	22302	0,00	59,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naproxen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **22316-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Naproxen	3	1	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 539 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Naproxen	17C10-B03-336472	23763	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Naproxen	13E31-B40-287536	2
Fagron	Naproxen	16B04-B09-321569	24
Fagron	Naproxen	17C10-B03-336472	1

- 99733 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108539
Typ B	0	40	0	112474
Typ C	0	26	1	99733

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Propranololhydrochlorid	34,62	—
Naphazolin nitrat	43,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	40,07
22327	22316	0,61	40,21
23105	22316	3,13	39,20

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumacetat-Trihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20984-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetat trihydricum; Natrii aceticum; Natriumacetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumacetat-Trihydrat	5	5	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Natriumacetat-Tr...	172003	23812	40	20171107*
Euro OTC	Natriumacetat-Tr...	1507020	21861	60	20150723*
Euro OTC	Natriumacetat-Tr...	1706008	23547	40	20170710*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	163007	22760	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	183152	24370	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1608032	22802	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1901026	24595	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1906023	24811	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027202	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	10353017	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15118701	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145205	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	4
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300711	7
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027217	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027228	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	151452009	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316501	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145218	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411418	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300712	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295606	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1
Caesar & Lorenz GmbH	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	1
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	1
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	1
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1005020V-01	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	18006801	5
Phönix Gotha	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	1
Sanacorp	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1

- 99711 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	49	0	99 711

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	30,97	—
Natriumtetraborat	37,22	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	54,91	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	35,67
21441	20984	2,85	36,15
21861	21861	0,00	34,36
23547	23547	0,00	35,19
23812	23812	0,00	35,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumascorbat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20520-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumascorbat	7	18	22

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumascorbat	
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Natriumascorbat	15429905	22899	40	20160118
Caelo	Natriumascorbat	182620	24386	40	20181112*
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583	60	1411165
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21789	60	20140724
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853	60	20150811*
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865	60	20150706*
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946	60	20151102*
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304	60	20160120*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 229 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 720 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumascorbat	162857	22761	40
Caelo	Natriumascorbat	172235	23809	40
Caelo	Natriumascorbat	180326	24029	40
Caelo	Natriumascorbat	191393	24751	40
Caelo	Natriumascorbat	192304	24896	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1604001	22524	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1607044	22690	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
Euro OTC	Natriumascorbat	1803005	24069	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1807043	24149	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1811002	24337	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1902021	24460	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906005	24786	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906004	24807	40

- 111 794 Spektren aus insgesamt 2277 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumascorbat	27091302	1
Caelo	Natriumascorbat	16285710	1
Caelo	Natriumascorbat	1604001-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	16091301	1
Euro OTC	Natriumascorbat	20091303	1
Euro OTC	Natriumascorbat	4021401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13051406	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13031402	1
Euro OTC	Natriumascorbat	12061407	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11081401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	170105401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	1703012-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	L1308005-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	1210026-01	1
Fagron	Natriumascorbat	12L27-N03	1
Fagron	Natriumascorbat	13C15-N01	1
Gatt-Koller	Natriumascorbat	1802317	3
Caelo	Natriumascorbat	14079404	1
Caelo	Natriumascorbat	15180505	1
Euro OTC	Natriumascorbat	28081304	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11121301	1
Euro OTC	Natriumascorbat	7011405	1

- 99 736 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 229
Typ B	0	720	0	111 794
Typ C	0	24	0	99 736

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 % (> 99,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	66,98	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22899	22304	1,58	75,20
21946	21946	0,00	76,80
22304	22304	0,00	74,42
21583	21583	0,00	78,01
21789	21865	3,26	75,98
21853	21853	0,00	76,74
21865	21865	0,00	75,33
24386	24386	0,00	76,47

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumbenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20479-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumbenzoat	9	10	110

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumbenzoat	
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcromoglicat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcyclamat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumtetraborat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 108 209 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	161371	22474	60
Caelo	Natriumbenzoat	170558	23283	40
Caelo	Natriumbenzoat	173530	23784	40
Caelo	Natriumbenzoat	190541	24544	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005	22670	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1707024	23613	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034	24068	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005	24301	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043	24481	40
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	22895	40

- 112 094 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 290 Spektren von 192 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 110 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Natriumbenzoat	17137606	1
AHD	Natriumbenzoat	1711019-01	3
Alliance Healthcare	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Bombastus	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Bombastus	Natriumbenzoat	17055805	1
Bombastus	Natriumbenzoat	17353011	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158401	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158419	4
Caelo	Natriumbenzoat	17061306	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158418	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178605	3
Caelo	Natriumbenzoat	13178627	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178647	2
Caelo	Natriumbenzoat	24021501	1
Caelo	Natriumbenzoat	14328702	1
Caelo	Natriumbenzoat	1506019-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	15363401	10
Caelo	Natriumbenzoat	11346109	3
Caelo	Natriumbenzoat	15363413	2
Caelo	Natriumbenzoat	10544104	1
Caelo	Natriumbenzoat	151208NB	1
Caelo	Natriumbenzoat	91443209	2
Caelo	Natriumbenzoat	16137104	2
Caelo	Natriumbenzoat	16137103	8
Caelo	Natriumbenzoat	161371	1
Caelo	Natriumbenzoat	17055801	5
Caelo	Natriumbenzoat	16137118	7
Caelo	Natriumbenzoat	1610037-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	17137606	11
Caelo	Natriumbenzoat	17137609	1
Caelo	Natriumbenzoat	NB20180313	1
Caelo	Natriumbenzoat	17353002	1
Caelo	Natriumbenzoat	19091801	1
Caelo	Natriumbenzoat	19054114	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178603	2
Caelo	Natriumbenzoat	14166714	1
Caelo	Natriumbenzoat	5117A-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	17137604	3
Caelo	Natriumbenzoat	15044102	5
Caelo	Natriumbenzoat	15363409	2
Caelo	Natriumbenzoat	18161211	3
Caelo	Natriumbenzoat	12J23-N05	1
Caelo	Natriumbenzoat	18161201	3
Caelo	Natriumbenzoat	17353001	5
Caelo	Natriumbenzoat	12158439	3
Caelo	Natriumbenzoat	1209018-0	1
Caelo	Natriumbenzoat	17353011	2
Caelo	Natriumbenzoat	17055806	1
Caelo	Natriumbenzoat	18055805	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158424	1
Caelo	Natriumbenzoat	15044104	8
Caelo	Natriumbenzoat	15135001	6
Caelo	Natriumbenzoat	15363424	10
Caelo	Natriumbenzoat	15363414	1
Caelo	Natriumbenzoat	17353006	2
Caelo	Natriumbenzoat	19054104	2
Caelo	Natriumbenzoat	5211I-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	1503022-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	2215Q-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	4315A-01891	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	17055805	5
Caelo	Natriumbenzoat	13178613	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178635	5
Caelo	Natriumbenzoat	16137112	6
calo	Natriumbenzoat	17055805	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1307013-01	2
EuRho	Natriumbenzoat	1112006-01	1
EuRho Anzag	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Euro OCT / Noweda	Natriumbenzoat	1510044-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	171101901	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	180900501	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	130402401	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1404011-01	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	15363424	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	16137112	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1711019-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-01	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005-01	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-18	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	170702401	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019-01	5
Euro/ Phönix	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	151004401	3
Euro OTC	Natriumbenzoat	15060119-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	2604040V-05	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1309027-01	2
EuroTOC / Noweda	Natriumbenzoat	130902701	1
Fagron	Natriumbenzoat	12G04-N04	1
Fagron	Natriumbenzoat	12J23-N05	3
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	4
Fagron	Natriumbenzoat	24011401	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27-B03-288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13H01-N02	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27B03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27b03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12Bo7296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12B07296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12B07296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-306571	2
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07	1
Fagron	Natriumbenzoat	1412	1
Fagron	Natriumbenzoat	15363403	1
Fagron	Natriumbenzoat	1602020-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	12D02-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	test	1
Fagron	Natriumbenzoat	12C05-N04	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	1
Fagron	Natriumbenzoat	12H08-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07-306570	1
Fagron	Natriumbenzoat	16B23-B06-322528	1
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	1
Fiebig 27.06.13 EK3,34	Natriumbenzoat	1304024-01	1
GEHE	Natriumbenzoat	17137606	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044-01	11
Hedinger	Natriumbenzoat	13127-B03	1
Hedinger/Phönix	Natriumbenzoat	15363413	1
Kehr	Natriumbenzoat	1701045-01	1
Nachtestung	Natriumbenzoat	300/18	1
Nokun	Natriumbenzoat	17137606	2
Noweda	Natriumbenzoat	1209018-01	1
Noweda	Natriumbenzoat	16137103	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1007019-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020-01	2
Fagron	Natriumbenzoat	13127-B03-288806	3
Euro OTC	Natriumbenzoat	1112006-01	1
Phoenix goettin	Natriumbenzoat	13127-B03-288806	1
Phönix	Natriumbenzoat	1510044/01	1
Phönix	Natriumbenzoat	17137606	1
sana	Natriumbenzoat	13178635	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1304024-01	4
Unisan	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	2
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	1

- 99 470 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 012 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	108 209
Typ B	0	419	1	112 094
Typ C	0	288	2	99 470

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 %)	99,7619 % (> 99,0476 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,3103 % (> 98,2759 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Diphenylcyclopropenon	16,21	27,45
Diclofenac-Natrium	40,70	—
Ciprofloxacinhydrochlorid	48,71	—
Clotrimazol	50,00	—
Midazolamhydrochlorid	55,88	—
⋮	⋮	⋮
Beclometasondipropionat	>50	296,36
Betamethasondipropionat, mikronisiert	>50	348,07
Clobetasolpropionat	>50	348,33
Gentamicinsulfat	>50	355,30
Oxybutyninhydrochlorid	>50	472,74
Natriumcitrat	>50	673,77

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23900	23900	0,00	31,20
21825	21825	0,00	16,21
20752	22236	6,04	23,61
22997	22997	0,00	28,69
22867	22867	0,00	28,50
21713	22236	4,31	23,32
22236	22236	0,00	16,67
22363	22363	0,00	27,75
21607	22363	6,23	24,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcalciumedetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **23434-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcalciumedetat	2	1	0

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumcalciumedetat	
Natriumedetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 589 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumcalciumedetat	1901028	24467	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 589
Typ B	0	5	35	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	12,5000 % (> 5,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	27,86	–
Calciumcitrat-Tetrahydrat	62,10	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	34,83
24145	24145	0,00	28,36

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20662-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcitrat	10	12	238

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Natriumcitrat	
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sildenafilcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Natriumcitrat	12045026	20918	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670	60	AR-15-FG-000405-01
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718	60	20140416
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839	60	0000010492
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997	60	20151130*
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016	22859	40	20161102*
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029	22996	40	20170126*
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	20662	40	20120516
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778	60	20140424
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	22843	40	20160711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 169 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	12045008	20656	40
Caelo	Natriumcitrat	162179	22618	40
Caelo	Natriumcitrat	173236	23789	40
Caelo	Natriumcitrat	182083	24218	40
Caelo	Natriumcitrat	190890	24533	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-01	20652	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1604030	22510	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040	22687	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006	23614	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035	24151	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1901035	24487	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1909020	24862	40

- 112034 Spektren aus insgesamt 2283 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 972 Spektren von 416 *Apo-Ident*-Kunden aus 246 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 238 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Natriumcitrat	1607040-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Natriumcitrat	1710006-01	2
AHD	Natriumcitrat	17323602	1
Alliance Healthcare	Natriumcitrat	1211030-01	1
Anzag	Natriumcitrat	1512705	1
Fagron	Natriumcitrat	12J26-N02	2
ApoIdent/ Phoenix	Natriumcitrat	1710006-01	1
Audor Pharma	Natriumcitrat	171000601	1
Aug. Hedinger	Natriumcitrat	8765456	1
Bombastus	Natriumcitrat	73155098	1
Caelo	Natriumcitrat	12045019	4
Caelo	Natriumcitrat	14369402	2
Caelo	Natriumcitrat	2815A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	12045002	1
Caelo	Natriumcitrat	12045006	1
Caelo	Natriumcitrat	12045008	3
Caelo	Natriumcitrat	1234	3
Caelo	Natriumcitrat	12045001	1
Caelo	Natriumcitrat	21121203	1
Caelo	Natriumcitrat	12045016	5
Caelo	Natriumcitrat	1151351	2
Caelo	Natriumcitrat	K-280313-1	1
Caelo	Natriumcitrat	25383143	1
Caelo	Natriumcitrat	13089304	2
Caelo	Natriumcitrat	12045012	1
Caelo	Natriumcitrat	1308908	1
Caelo	Natriumcitrat	11121303	1
Caelo	Natriumcitrat	70214PJK01	1
Caelo	Natriumcitrat	13089317	7
Caelo	Natriumcitrat	12897	1
Caelo	Natriumcitrat	13089331	5
Caelo	Natriumcitrat	123Test	6
Caelo	Natriumcitrat	131103501	1
Caelo	Natriumcitrat	1411502	1
Caelo	Natriumcitrat	13089319	4
Caelo	Natriumcitrat	220914PML01	1
Caelo	Natriumcitrat	4680	1
Caelo	Natriumcitrat	1404033-01	3
Caelo	Natriumcitrat	13089314	1
Caelo	Natriumcitrat	14112520	1
Caelo	Natriumcitrat	14369406	5
Caelo	Natriumcitrat	50815PMS01	1
Caelo	Natriumcitrat	123test	4
Caelo	Natriumcitrat	1223test	1
Caelo	Natriumcitrat	1412014-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14369411	3
Caelo	Natriumcitrat	1234Test	3
Caelo	Natriumcitrat	11081514	1
Caelo	Natriumcitrat	17081501	1
Caelo	Natriumcitrat	Test	2
Caelo	Natriumcitrat	14112518	1
Caelo	Natriumcitrat	14369415	1
Caelo	Natriumcitrat	2543	1
Caelo	Natriumcitrat	123tst	1
Caelo	Natriumcitrat	14369424	4
Caelo	Natriumcitrat	140510/1	1
Caelo	Natriumcitrat	123456789	1
Caelo	Natriumcitrat	14369416	1
Caelo	Natriumcitrat	1123588946	1
Caelo	Natriumcitrat	123456	1
Caelo	Natriumcitrat	459842	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	123658	1
Caelo	Natriumcitrat	1256825	1
Caelo	Natriumcitrat	128896	1
Caelo	Natriumcitrat	14838	1
Caelo	Natriumcitrat	154662	1
Caelo	Natriumcitrat	125874566	1
Caelo	Natriumcitrat	TestmessungnachRep	1
Caelo	Natriumcitrat	140731NC	1
Caelo	Natriumcitrat	2345678	1
Caelo	Natriumcitrat	15212705	4
Caelo	Natriumcitrat	1610016-01	3
Caelo	Natriumcitrat	16217901	1
Caelo	Natriumcitrat	14360407	1
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-326093	1
Caelo	Natriumcitrat	16217908	1
Caelo	Natriumcitrat	16217912	3
Caelo	Natriumcitrat	17H7-B04-345098	1
Caelo	Natriumcitrat	1732361	1
Caelo	Natriumcitrat	17323609	1
Caelo	Natriumcitrat	17323602	2
Caelo	Natriumcitrat	30081802	1
Caelo	Natriumcitrat	1732608	1
Caelo	Natriumcitrat	19121802	1
Caelo	Natriumcitrat	2908022-01	1
Caelo	Natriumcitrat	18208302	4
Caelo	Natriumcitrat	18208307	3
Caelo	Natriumcitrat	12045024	5
Caelo	Natriumcitrat	16217909	6
Caelo	Natriumcitrat	11219012	3
Caelo	Natriumcitrat	16095707	5
Caelo	Natriumcitrat	171025NC/16217909	1
Caelo	Natriumcitrat	13089308	7
Caelo	Natriumcitrat	1701029-01	4
Caelo	Natriumcitrat	1607040-01	4
Caelo	Natriumcitrat	171006-02	1
Caelo	Natriumcitrat	1807035-01	2
Caelo	Natriumcitrat	Testmessung	1
Caelo	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	1
Caelo	Natriumcitrat	18208315	4
Caelo	Natriumcitrat	2413A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	16217902	1
Caelo	Natriumcitrat	49131-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	14112502	20
Caelo	Natriumcitrat	14369407	36
Caelo	Natriumcitrat	16095702	3
Caelo	Natriumcitrat	13089305	1
Caelo	Natriumcitrat	17323601	21
Caelo	Natriumcitrat	12045011	6
Caelo	Natriumcitrat	11304311	3
Caelo	Natriumcitrat	13089329	1
Caelo	Natriumcitrat	1042	1
Caelo	Natriumcitrat	12358Test	1
Caelo	Natriumcitrat	16217905	13
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	1
Caelo	Natriumcitrat	16217914	3
Caelo	Natriumcitrat	17323612	1
Fagron	Natriumcitrat	1807035-01	1
Caelo	Natriumcitrat	4111Q-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	160704001	1
Caelo	Natriumcitrat	13089325	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	1161207	2
Caelo	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Caelo	Natriumcitrat	16217906	1
Caelo	Natriumcitrat	16217913	1
Caelo	Natriumcitrat	14369414	1
Caelo	Natriumcitrat	12045016-3451311172	1
Caelo	Natriumcitrat	1107011-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14369413	15
Caelo	Natriumcitrat	14369423	12
Caelo	Natriumcitrat	12045004	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	13089334	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112517	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14369406	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208307	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Natriumcitrat	18208315	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	12045026	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112502	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Natriumcitrat	14369407	1
Caesar/Noweda	Natriumcitrat	12045008	1
Delta Apotheke	Natriumcitrat	17323608	1
EuRho	Natriumcitrat	1107011-02	1
EuRho	Natriumcitrat	1205026-02	1
EuRho	Natriumcitrat	4611M-01900	1
EuRho	Natriumcitrat	140403301	1
EuRho	Natriumcitrat	1211030-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1412014-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1607040-01	5
EuRho	Natriumcitrat	1070102901	1
EuRho	Natriumcitrat	3032981	1
EuRho / Phoenix	Natriumcitrat	151101017-01	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1107011-02	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1506041-01	1
Euro	Natriumcitrat	1815M-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	20200810-6	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1211030-01	10
Euro OTC	Natriumcitrat	1413M-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2903001-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	22101305	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1073240	1
Euro OTC	Natriumcitrat	17061407	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041-01	16
Euro OTC	Natriumcitrat	345678	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016601	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-01	23
Euro OTC	Natriumcitrat	4716E-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1901035-01	5
Euro OTC	Natriumcitrat	3032805	2
Euro OTC	Natriumcitrat	16070-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	140403301	4
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017-01	27
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-01	7
Euro OTC	Natriumcitrat	151101701	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1311035-01	23
Euro OTC	Natriumcitrat	14201401	1
Euro OTC	Natriumcitrat	23062015C	1
Euro OTC	Natriumcitrat	15212705	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-01	11
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-02	4
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumcitrat	15111017-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1311025-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-015607	1
Euro OTC	Natriumcitrat	48(08598497)	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2114M1900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3048768	2
Euro OTC	Natriumcitrat	160740-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	161001601	1
Euro OTC	Natriumcitrat	5116E-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1412014-01	15
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-01ciclo	1
euro//Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1305001-01	1
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1610016-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1305001-01	11
Euro OTC	Natriumcitrat	2546426	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1645265	3
Euro OTC	Natriumcitrat	156422	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3454	1
Euro OTC	Natriumcitrat	358528	1
Euro OTC	Natriumcitrat	815757/6745	1
Euro OTC	Natriumcitrat	25425	2
Euro OTC	Natriumcitrat	12345	2
Euro OTC	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1404033-01	12
Euro OTC	Natriumcitrat	3032981	1
Euro OTC	Natriumcitrat	901035-011	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040-01	11
Europ Ots Pharma	Natriumcitrat	13089304	1
Fagron	Natriumcitrat	31051202	1
Fagron	Natriumcitrat	12A05-N04	2
Fagron	Natriumcitrat	3311E-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	1234567	1
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	6
Fagron	Natriumcitrat	712A-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	1161207	3
Fagron	Natriumcitrat	13B28-N02	6
Fagron	Natriumcitrat	Probe	1
Fagron	Natriumcitrat	24121301	1
Fagron	Natriumcitrat	13089331	1
Fagron	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	3
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	1
Fagron	Natriumcitrat	14112502	2
Fagron	Natriumcitrat	14A13_b02_300395	1
Fagron	Natriumcitrat	14369402	2
Fagron	Natriumcitrat	13D09N01	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	4
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-312231	5
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	15c27-b01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	179915	2
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-3211097	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	5
Fagron	Natriumcitrat	15C27	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-323451	1
Fagron	Natriumcitrat	1211142	2
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331528	14
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-332871	26
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335680	24

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04_338530	28
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04-341746	2
Fagron	Natriumcitrat	1710006-01	1
Fagron	Natriumcitrat	17H07	1
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03	1
Fagron	Natriumcitrat	18B14-B08-348067	3
Fagron	Natriumcitrat	1234468	1
Fagron	Natriumcitrat	18L13-B02-359449	1
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-354812	2
Fagron	Natriumcitrat	13D09-N01	4
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-300395	4
Fagron	Natriumcitrat	1172108	1
Fagron	Natriumcitrat	1219546	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	1
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-352737	1
Fagron	Natriumcitrat	12339502	1
Fagron	Natriumcitrat	160614	1
Fagron	Natriumcitrat	1176767	3
Fagron	Natriumcitrat	1190802	1
Fagron	Natriumcitrat	179915-0001	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-316106	1
Fagron	Natriumcitrat	123456test	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B1-327510	1
Fagron	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	2
Fagron	Natriumcitrat	815Q-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	1511017-01	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335883	2
Fagron	Natriumcitrat	18B14-B08	1
Fagron	Natriumcitrat	18L13B023549449	1
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03-350564	1
fargon	Natriumcitrat	100772-114-91	1
Fargon GmbH & Co.KG	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	1
Fargon/Alliance HC	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Fiebig	Natriumcitrat	1610016-01	1
Gatt-Koller	Natriumcitrat	1073/04121412	1
Gehe	Natriumcitrat	12045026	1
Gehe	Natriumcitrat	1311035-01	1
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	5
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	6
GEHE	Natriumcitrat	1710006-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-01	1
Gehe 26.05.2014	Natriumcitrat	13B28-N02	1
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1412014-01	6
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1404033-01	2
Kehr	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016-01	31
L12	Natriumcitrat	16217905	1
L12	Natriumcitrat	17323608	1
Nachprüfung	Natriumcitrat	1205026-02	1
Noweda	Natriumcitrat	11127001	1
Noweda	Natriumcitrat	12045026	1
Noweda	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	1
Noweda	Natriumcitrat	1511017-01	1
Noweda	Natriumcitrat	16095707	1
Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Noweda	Natriumcitrat	1710006-01	1
Noweda	Natriumcitrat	3032981	1
Caelo	Natriumcitrat	1511017-01	3
Euro OTC	Natriumcitrat	30111301	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1521017-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Natriumcitrat	1511017-01	2
Phoenix	Natriumcitrat	1506041-01	1
Phoenix	Natriumcitrat	1710006-02	1
Phoenix 30.05.2016	Natriumcitrat	14369423	1
Phönix	Natriumcitrat	1205026-02	1
Phönix	Natriumcitrat	12045019	1
Phönix	Natriumcitrat	12045024	1
Phönix	Natriumcitrat	1807035-01	1
Caelo	Natriumcitrat	17323608	16
Sanacoro W.E:15.05.14 ...	Natriumcitrat	14112502	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089308	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089331	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1311035-01	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1436407	1
Sanacorp	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-02	6
Caelo	Natriumcitrat	8/AKD41	1
Fagron	Natriumcitrat	12I10-N01	1
Test	Natriumcitrat	1234	1
Unisan	Natriumcitrat	S/WReferenzUmstell	1
Unisan	Natriumcitrat	1701029-01	1
VDL;16.05.15;3,83EUR	Natriumcitrat	14369406	1
Caelo	Natriumcitrat	12045026	7
Caelo	Natriumcitrat		6
Caelo	Natriumcitrat	13089335	7
Caelo	Natriumcitrat	14112517	9
Euro OTC	Natriumcitrat		6
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	8
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	2
HiperScan	Natriumcitrat		1
Test	Natriumcitrat		1

- 98 788 Spektren von 678 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 891 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	108 169
Typ B	0	480	0	112 034
Typ C	0	971	1	98 788

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 % (> 99,8881 %)	99,8971 % (> 99,5885 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gentamicinsulfat	23,00	65,10
Argininhydrochlorid	27,38	—
Magnesiumcitrat	44,80	—
Levothyroxin-Natrium	45,06	—
⋮	⋮	⋮
Beclometasondipropionat	>50	278,15
Clobetasolpropionat	>50	311,96
Betamethasondipropionat, mikronisiert	>50	331,49
Oxybutyninhydrochlorid	>50	537,76
Diphenylcyclopropenon	>50	1097,00
Natriumbenzoat	>50	1138,54

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21718	21670	2,86	25,06
21670	21670	0,00	23,00
20918	21670	4,35	23,87
20662	21839	3,94	28,05
22859	22859	0,00	30,91
21839	21839	0,00	31,25

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21778	21670	3,70	25,91
22996	22996	0,00	34,78
22843	21997	5,65	34,07
21997	21997	0,00	32,19

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumcromoglicat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20775-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcromoglicat; Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas; Natrii cromoglicinum

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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcromoglicat	8	6	6

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumcromoglicat	
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Natriumcromoglicat	11114501	20776	80	20110518
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	21375	20	1505352
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	21376	110	20130905
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	21990	60	20150625
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	21981	60	20140505
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	22231	60	20151109*
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1703027	23383	40	20170405*
Fagron	Natriumcromoglicat	12C09-N02	20775	79	1401553
Fagron	Natriumcromoglicat	13G24-N04	21260	40	20130515

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 120 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcromoglicat	173081	23855	30
Caelo	Natriumcromoglicat	182657	24382	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1112003-01	20778	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1711024	23871	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1811016	24424	40
Fagron	Natriumcromoglicat	15C23-B01-307751	22972	40
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	21990SI [†]	60
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	21981SI [†]	60
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	22231SI [†]	60
Fagron	Natriumcromoglicat	15C23-B01-307751	22972SI	40

- 112064 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Natriumcromoglicat	15414502	1
Caelo	Natriumcromoglicat	16270705	2
Caelo	Natriumcromoglicat	12301102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcromoglicat	5113A-02831	1
E Plus	Natriumcromoglicat	15414502	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	170302701	1
Fagron	Natriumcromoglicat	13E22-N11	1
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	1
Fagron	Natriumcromoglicat	13G24-N04	1

- 99 749 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	505	44	108 120
Typ B	0	443	7	112 064
Typ C	0	10	1	99 749

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 %)	91,9854 % (> 91,4390 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	98,4444 % (> 97,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	36,43	—
Triclosan	57,44	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20775	20775	0,00	65,05
20776	20775	15,22	84,48
21260	22231	7,57	72,76
21376	21375	4,48	77,12
21981	20775	14,61	80,93
21990	20775	13,30	83,77
22231	22231	0,00	75,02
23383	23383	0,00	72,85
21375	21375	0,00	85,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumcyclamat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20917-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcyclamat	3	2	19

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumcyclamat	
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	23259	40
Caelo	Natriumcyclamat	170411	23853	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 40 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	11204205	1
Caelo	Natriumcyclamat	10380915	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201608	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201614	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	4
Caelo	Natriumcyclamat	17041102	5
Caelo	Natriumcyclamat	16119310	1
Caelo	Natriumcyclamat	17362202	4
Caelo	Natriumcyclamat	179617362207	1
Caelo	Natriumcyclamat	14149602	1
Caelo	Natriumcyclamat	18216702	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201606	2
Caelo	Natriumcyclamat	16119308	4
Caelo	Natriumcyclamat	18216704	1
Caelo	Natriumcyclamat	15201601	2
Caelo	Natriumcyclamat	17362207	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	12105622	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	18216702	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	17362208	1
Euro OTC	Natriumcyclamat	16119302	1
Phoenix	Natriumcyclamat	787/03100611	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119302/2280217	1

- 99 720 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 107 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclyamat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcyclyamat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 549
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	35	5	99 720

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclyamat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird 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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	87,5000 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclyamat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Biotin	55,55	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclyamat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	62,20
21380	20917	12,42	62,73
24379	24379	0,00	63,90

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumedetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20937-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumedetat	6	6	116

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumedetat	
Natriumcalciumedetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Natriumedetat	13142009	21362	40	20130524
Caelo	Natriumedetat	161364	22465	60	20160504*
Euro OTC	Natriumedetat	1609023	22915	40	20170106*
Euro OTC	Natriumedetat	1812016	24414	40	20190116*
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	20937	40	1402193
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	22926	40	20160713

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumedetat	172618	23663	40
Euro OTC	Natriumedetat	1609023-01	22950	40
Euro OTC	Natriumedetat	1704011	23390	40
Euro OTC	Natriumedetat	1806007	24157	40
Euro OTC	Natriumedetat	1807025	24159	40
Euro OTC	Natriumedetat	1901032	24472	40
Caelo	Natriumedetat	172618	23818	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 418 Spektren von 249 *Apo-Ident*-Kunden aus 125 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 116 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05_307737	1
Alliance Healthcare	Natriumedetat	12181714	1
Alliance Healthcare	Natriumedetat	13E15-N05	2
Anzag	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Bombastus	Natriumedetat	16136404	1
Caelo	Natriumedetat	15427710	5
Caelo	Natriumedetat	12181703	3
Caelo	Natriumedetat	3211I-01925	1
Caelo	Natriumedetat	12E16-N04	1
Caelo	Natriumedetat	12181704	1
Caelo	Natriumedetat	92159379	1
Caelo	Natriumedetat	12254507	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumedetat	2913M1925	1
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	4
Caelo	Natriumedetat	13142004	4
Caelo	Natriumedetat	13142008	6
Caelo	Natriumedetat	13142010	2
Caelo	Natriumedetat	13142014	1
Caelo	Natriumedetat	2101414	1
Caelo	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Caelo	Natriumedetat	13395002	3
Caelo	Natriumedetat	13395007	4
Caelo	Natriumedetat	14270506	4
Caelo	Natriumedetat	15116602	4
Caelo	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Caelo	Natriumedetat	15427705	4
Caelo	Natriumedetat	15427714	21
Caelo	Natriumedetat	1517E-01925	1
Caelo	Natriumedetat	16337302	6
Caelo	Natriumedetat	17336102	12
Caelo	Natriumedetat	14031801	1
Caelo	Natriumedetat	17d25-b08-339881	1
Caelo	Natriumedetat	17D25-B08-343253	1
Caelo	Natriumedetat	18H03-B04	1
Caelo	Natriumedetat	18007112	1
Caelo	Natriumedetat	10887102	1
Caelo	Natriumedetat	12181702	1
Caelo	Natriumedetat	15116603	14
Caelo	Natriumedetat	11074608	2
Caelo	Natriumedetat	15035603	2
Caelo	Natriumedetat	15035604	4
Caelo	Natriumedetat	15427704	4
Caelo	Natriumedetat	13142018	2
Caelo	Natriumedetat	14270505	2
Caelo	Natriumedetat	12181714	4
Caelo	Natriumedetat	12181706	2
Caelo	Natriumedetat	12181711	12
Caelo	Natriumedetat	16337312	15
Caelo	Natriumedetat	16337316	5
Caelo	Natriumedetat	18007102	4
Caelo	Natriumedetat	13142002	4
Caelo	Natriumedetat	1427006	1
Caelo	Natriumedetat	15427703	13
Caelo	Natriumedetat	18007110	4
Caelo	Natriumedetat	3913A-01925	1
Caelo	Natriumedetat	15427717	8
Caelo	Natriumedetat	13/23-N03-3472312131	1
Caelo	Natriumedetat	16136404	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	13142008	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	14270505	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	15427705	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	16337312	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Natriumedetat	12181711	1
Cranach-Apotheke	Natriumedetat	11a31-no6	1
Delta Apotheke	Natriumedetat	18007102	2
Euro OTC	Natriumedetat	13142018	1
Euro OTC	Natriumedetat	15427703	1
Euro OTC	Natriumedetat	16337312	1
Fagron	Natriumedetat	12E16-N04	2
Fagron	Natriumedetat	813Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	12G25-N12	3
Fagron	Natriumedetat	12E12-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	601HA062	6
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	10
Fagron	Natriumedetat	13G15-N03	4
Fagron	Natriumedetat	13E15-B10-289034	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-289035	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290051	8
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-30773	1
Fagron	Natriumedetat	13k19-b02-290051	2
Fagron	Natriumedetat	11A31-N06Retest	1
Fagron	Natriumedetat	14G03B05309971	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-309971	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-307737	6
Fagron	Natriumedetat	15D01-B05-315877	2
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-324370	3
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325891	2
Fagron	Natriumedetat	11A31-N06	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-329900	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-332039	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-333607	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-338202	1
Fagron	Natriumedetat	601H9118	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-339881	3
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-343253	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-355280	3
Fagron	Natriumedetat	18h03-b04-356574	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-303420	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-336718	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-357771	1
Fagron	Natriumedetat	16F21B02327696	1
Fagron	Natriumedetat	601H1300	2
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04	1
Fagron	Natriumedetat	16f21-b02-327696	1
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-353034	4
Fagron	Natriumedetat	13/23-N03	6
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290052	3
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05	5
Fagron	Natriumedetat	17D25B08343253	1
Fagron	Natriumedetat	12g25-n12	1
Fagron	Natriumedetat	601EE047	2
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-327696	5
Fagron	Natriumedetat	601EC350	1
Fagron	Natriumedetat	13K19B02	1
Fagron	Natriumedetat	601EB174	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02	2
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	4
Fagron	Natriumedetat	13K19B02290051	1
Fagron	Natriumedetat	601EB262	1
Fagron	Natriumedetat	15D01-B05-317369	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08	3
Fagron	Natriumedetat	5012Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	914E-01925	1
Fagron	Natriumedetat	215I-01925	1
Fagron	Natriumedetat	5315A-01925	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-323074	1
Fargon	Natriumedetat	18H03-B04-353034	1
Fiebig	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Fiebig	Natriumedetat	18007110	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Natriumedetat	13E15-N05	1
Gehe	Natriumedetat	13142018	1
kehr	Natriumedetat	17D25-B08-339881	1
Caelo	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Noweda	Natriumedetat	601H1300	1
Noweda	Natriumedetat	15427710	1
Noweda	Natriumedetat	16337312	1
Fagron	Natriumedetat	16f21-b02-330959	1
Noweda/Gehe	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Phoenix	Natriumedetat	15427704	1
Phoenix	Natriumedetat	16F21-B02-333607	1
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Caelo	Natriumedetat	13142015	4
phönix	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
phönix	Natriumedetat	13142018	1
phönix	Natriumedetat	15427703	1
phönix	Natriumedetat	15427704	1
Phönix	Natriumedetat	11074702	1
Phönix	Natriumedetat	13142004	1
Phönix	Natriumedetat	13E15-B10	1
Phönix	Natriumedetat	13G15-N03	1
Phönix	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Phönix	Natriumedetat	164599-0001	1
sanacorp	Natriumedetat	16F21-B02-324370	1
Sanacorp	Natriumedetat	12G25-N12	2
Sanacorp	Natriumedetat	6/AKD14	1
Sanacorp	Natriumedetat	13E15-N05	1
Sanacorp	Natriumedetat	1505603	1
Caelo	Natriumedetat	11074703	1
	Natriumedetat	13142009	1
Bombastus	Natriumedetat		1
Caelo	Natriumedetat	13142009	8
Caelo	Natriumedetat		1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	9
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	6

- 99 342 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 002 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 409
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	415	3	99 342

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 % (> 99,8881 %)	99,2823 % (> 98,5646 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Carnitin Hydrochlorid	57,83	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	71,55
21362	22465	2,89	70,01
22465	22465	0,00	67,88
22915	22915	0,00	67,73
24414	24414	0,00	57,83
22926	22465	3,73	65,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	22602-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	4	1	2

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	
Methyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Propyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358709	22776	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	17051903	1
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	18060801	1

- 99758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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

mung 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	108 469
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	2	0	99 758

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dithranol	50,45	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23093	22602	5,31	63,22
23289	23289	0,00	65,20
24726	24726	0,00	61,00

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22602	22602	0,00	61,31
22603	22602	2,76	61,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumsalicylat, gepulvert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21037-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat, gepulvert; Natrii salicylas plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumsalicylat, gepulvert	3	1	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	16305301	22879	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	18061305	1
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	102091210	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Natriumsalicylat, gepulvert	4853/11124512	1
Gehe	Natriumsalicylat, gepulvert	13G31-B03-287961	1
Phoenix	Natriumsalicylat, gepulvert	12158309	1

- 99 755 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	4	1	99 755

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Tryptophan	68,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	68,74
21689	21037	3,85	69,57
23052	23052	0,00	67,06

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumtetraborat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20179-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumtetraborat	6	4	21

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Natriumtetraborat	
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475	60	20160624*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22621	40	20160624*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656	60	20140514
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854	60	20150730*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235	60	20151118*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002	23892	40	20171128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 289 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 25 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Borax Francais	Natriumtetraborat	1402002-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	11369431	1
Caelo	Natriumtetraborat	21051402	1
Caelo	Natriumtetraborat	14310905	2
Caelo	Natriumtetraborat	16137201	1
Caelo	Natriumtetraborat	16081801	1
Caelo	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	1607036-01	1
EuRho	Natriumtetraborat	1607036-01	2
Euro OTC	Natriumtetraborat	13111207	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024-01	3
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002-01	4
Euro OTC	Natriumtetraborat	160304301	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1503043-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	1408006-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1302034-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	130203401	1
Euro/Alliance Healthcare	Natriumtetraborat	171100201	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Fagron	Natriumtetraborat	12H09-N03	1
Gatt-Koller / Phoenix	Natriumtetraborat	6187/01142114	1
Phoenix	Natriumtetraborat	1603043-01	1
Sanacorp	Natriumtetraborat	171100201	1
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	1
Euro OTC	Natriumtetraborat		1

- 99 726 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 289
Typ B	0	159	1	112 354
Typ C	0	34	0	99 726

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 82,3529 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	27,06	—
Weinsäure	41,03	—
Magnesiumcitrat	44,64	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	46,37	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	60,49	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	41,64
23892	23892	0,00	30,20
21438	21438	0,00	42,52
21656	22475	5,78	44,67
21854	21854	0,00	39,17
22235	22235	0,00	38,26
22475	22475	0,00	42,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neomycinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20544-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Neomycinsulfat	6	4	115

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	21814	60	AR-15-FG-016581-01
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276	45	20130315
Caelo	Neomycinsulfat	161650	23856	30	20160629*
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	21771	60	AR-15-FG-016582-01
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381	45	20160212*
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894	60	1604527
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961	60	20140418

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	22389	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	20758	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005	23952	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1903022	24642	40
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276SI [†]	45
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894SI [†]	60
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961SI [†]	60

- 112189 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 456 Spektren von 238 *Apo-Ident*-Kunden aus 122 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 115 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
AHD	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	2
AHD	Neomycinsulfat	1802005-01	2
Alliance	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Alliance Health 13.01.204	Neomycinsulfat	1303033-01	2
Alliance Healthcare	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165018	5
apo-ident.;4,45EUR; Sanac...	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Ashland/Sanacorp	Neomycinsulfat	1303033-02	1
aurica/phoenix	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276405	1
Caelo	Neomycinsulfat	9105316	1
Caelo	Neomycinsulfat	10157505	5
Caelo	Neomycinsulfat	24111203	1
Caelo	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	12175401	4
Caelo	Neomycinsulfat	9051402	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062905	2
Caelo	Neomycinsulfat	563313062905	1
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-03	2
Caelo	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062908	1
Caelo	Neomycinsulfat	130303303	3
Caelo	Neomycinsulfat	1601046-01	3
Caelo	Neomycinsulfat	13062921	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	16122611	2
Caelo	Neomycinsulfat	16B10-B50-328165	1
Caelo	Neomycinsulfat	161650145351	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165008	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165015	1
Caelo	Neomycinsulfat	1601046	1
Caelo	Neomycinsulfat	1601046-02	2
Caelo	Neomycinsulfat	18A25-B05-346135	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276410	2
Caelo	Neomycinsulfat	13D10N05	1
Caelo	Neomycinsulfat	15298902	1
Caelo	Neomycinsulfat	18161307	2
Caelo	Neomycinsulfat	16165016	9
Caelo	Neomycinsulfat	16165004	2
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	1802005-01	5
Caelo	Neomycinsulfat	13062922	1
Caelo	Neomycinsulfat	11C21-N10	1
Caelo	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122612	5
Caelo	Neomycinsulfat	N05780	1
Caelo	Neomycinsulfat	18161303	5
Caelo	Neomycinsulfat	18018704	1
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	4
Caelo	Neomycinsulfat	13G09-N07	1
Caelo	Neomycinsulfat	1502004-03	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
Caesar&Loretz GmbH,18.0...	Neomycinsulfat	16122612	1
Caesar&lorenz,AHC,05.09...	Neomycinsulfat	15237602	1
caesar&lorenz,AHC,7.3.16	Neomycinsulfat	13062923	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Neomycinsulfat	12C13-N04	1
Caesar&Loretz/Noweda	Neomycinsulfat	15298904	1
cealo	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Cealo/AHD	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1
Eurho	Neomycinsulfat	1601046-02	1
EuRho	Neomycinsulfat	1102043-02	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1102043-03	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1502004-01	2
euro	Neomycinsulfat	1502004-02	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	L34419	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-01	26
Euro OTC	Neomycinsulfat	N05780	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-02	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	151116N	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-03	16
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-1	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-01	10
Euro OTC	Neomycinsulfat	G73890	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-02	14
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303001-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	160146-02	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	7
Euro OTC	Neomycinsulfat	160104601	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005-01	22
Euro OTC	Neomycinsulfat	16019046-01	1
euro//Noweda	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Euro/Phönix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-01	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-02	26
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-01	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-03	4
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	12C13-N04	4
Fagron	Neomycinsulfat	NMZ11006K	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	5
Fagron	Neomycinsulfat	10121-N01	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09N07	2
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N06	1
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288069	3
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288073	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-302519	4
Fagron	Neomycinsulfat	14c27-B05-302516	1
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-01	2
Fagron	Neomycinsulfat	15J27-B07	1
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10-327433	2
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B01-327433	1
Fagron	Neomycinsulfat	100810-112-91	1
Fagron	Neomycinsulfat	18A25-B05-346136	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-352953	2
Fagron	Neomycinsulfat	352954	1
Fagron	Neomycinsulfat	16B10-B50-328165	6
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	3
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	11/19-N14	4
Fagron	Neomycinsulfat	12H23-N04	6
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N07	16
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N070129/340	1
Fagron	Neomycinsulfat	11C21-N10	3
Fagron	Neomycinsulfat	16B28-B05-352957	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-354472	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Fagron	Neomycinsulfat	4312I-01926	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-296724	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314015	4
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294697	1
Fagron	Neomycinsulfat	16B10-B50	3
Fagron	Neomycinsulfat	15i09-B04-314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10	1
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08-334000	2
Fagron	Neomycinsulfat	17F12-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-352957	2
Fagron	Neomycinsulfat	12I19-N14	1
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	4
Fagron	Neomycinsulfat	M71862	2
fargron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fiebig	Neomycinsulfat	1502004-03	2
Fragon/Phoenix	Neomycinsulfat	15J09-B04_322943	1
Gehe	Neomycinsulfat	183360-0009	1
Gehe	Neomycinsulfat	194A-01926	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Neomycinsulfat	1502001-03	1
GEHE	Neomycinsulfat	160104602	1
GEHE	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Gehe 23.11.18	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122618	1
HenryLamotte	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Jenne	Neomycinsulfat	15237602	1
Kehr	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	17G05-B04	1
Land/Phönix	Neomycinsulfat	13062905	2
Noweda	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Noweda	Neomycinsulfat	15298902	1
Pfizer USA / Phönix	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Pfizer/Euro OCT Pharma	Neomycinsulfat	1102043-02	2
Pharmacia & Upjohn Comp...	Neomycinsulfat	16165017	1
Pharmacia & Upjohn Comp...	Neomycinsulfat	16122623	1
phnoix	Neomycinsulfat	130303301	1
phoenix 13.11.14	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Phönix	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Phönix	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02294696	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122601	1
Sanacorp	Neomycinsulfat	15298902	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD35	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD36	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Neomycinsulfat	19/12	1
Taoasis/Phoenix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
VDL;24.6.14; 3,55EUR	Neomycinsulfat	1303033-02	2
VDL;9.12;3,55;	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	4
	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	16
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	2
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	1
Noweda/Euro	Neomycinsulfat		1
	Neomycinsulfat	13G09-N07	1

- 99 304 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 007 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	282	43	112 189
Typ C	0	419	37	99 304

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 % (> 99,8881 %)	91,8860 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumgluconat	29,91	—
Natriumascorbat	45,12	—
Aciclovir	49,28	—
Levothyroxin-Natrium	53,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21894	21894	0,00	53,23
23856	23856	0,00	53,17
21961	21771	5,20	32,37
22276	21814	2,11	31,92
22381	22381	0,00	31,36
21771	21771	0,00	30,95
21814	21814	0,00	31,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Neostigminbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20717-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Neostigminbromid	4	2	10

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI	60	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919	60	20151002
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI	60	20151002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 354 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	13177201	1
Caelo	Neostigminbromid	17131901	1
Caelo	Neostigminbromid	13177206	5
Caelo	Neostigminbromid	13177203	2
Caelo	Neostigminbromid	131772303A	1
Caelo	Neostigminbromid	131772303B	1
Caelo	Neostigminbromid	15228103	1
Gehe	Neostigminbromid	12172301	1
Gehe	Neostigminbromid	12172307	1
Gehe	Neostigminbromid	13177201	1
Hetterich/Noewda	Neostigminbromid	17131901	1
Sanacorp	Neostigminbromid	18024902	1
Caelo	Neostigminbromid	12172304	1
Caelo	Neostigminbromid	15228101	1
Caelo	Neostigminbromid	14256802	3

- 99 737 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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 schlüs-

selt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	108 349
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	23	0	99 737

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	24,08	–
Griseofulvin	57,94	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	2,60	68,02
20990	20990	0,00	67,49
21816	21816	0,00	60,92
21919	21816	6,36	67,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nichtionische emulgierende Alkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20467-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alchoholes 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nichtionische emulgierende Alkohole	5	2	18

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
apomix	Nichtionische em...	NS-8350010216	23274	40	20160718
apomix	Nichtionische em...	NS-8350010618	24695	40	20180925
Bombastus	Nichtionische em...	19001210	24644	40	20190221
Bombastus	Nichtionische em...	19001210	24664	40	20190221
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21069	40	1405257
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21524	40	20140116
Caelo	Nichtionische em...	182021	24282	40	20180725*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	162231	22745	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	171836	23576	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	3066	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	304997	5
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	2995568	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	306665	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	284009	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	278281	4
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	267575	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	274059	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	292319	8
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	295568	6
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	306666	8
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	311625	2
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	21091302	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	14241503	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	15287902	3
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	311625	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	12254402	1
E Plus	Nichtionische emulgierende A...	17043701	1
L11	Nichtionische emulgierende A...	17043701	1
L31	Nichtionische emulgierende A...	16223104	1
Phönix	Nichtionische emulgierende A...	274059	1

- 99 708 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 108 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	52	0	99 708

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ...	18,15	—
Emulgate® 1000 NI	24,79	—
Magnesiumstearat	36,73	—
Cetylstearylalkohol	45,58	—
Wollwachsalkohole	46,21	—
Glycerolmonostearat 60	48,73	—
Glycerolmonostearat 40-55%	50,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24644	24282	7,28	27,54
21069	21069	0,00	24,79
21524	24282	4,65	25,52
23274	24282	3,05	28,14
24282	24282	0,00	28,04
24664	24282	6,61	28,19
24695	24282	7,84	28,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20335-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nicotinamid	7	7	26

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Nicotinamid	163048	23038	40	20161123*
Caelo	Nicotinamid	163048	23050	40	20161123*
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643	60	20131121
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251	60	20151203*
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374	60	20160210*
Euro OTC	Nicotinamid	1610019	22874	40	20161202*
Euro OTC	Nicotinamid	1906027	24799	40	20190712*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 289 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Nicotinamid	11001809	20647	40
Caelo	Nicotinamid	161136	22434	60
Caelo	Nicotinamid	173419	23785	40
Caelo	Nicotinamid	190842	24525	40
Euro OTC	Nicotinamid	1707001	23555	40
Euro OTC	Nicotinamid	1801039	23957	40
Euro OTC	Nicotinamid	1812019	24493	40
Caelo	Nicotinamid	161136	22625	40

- 112174 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 70 Spektren von 36 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nicotinamid	12268302	1
Caelo	Nicotinamid	13352002	1
Caelo	Nicotinamid	14246806	1
Caelo	Nicotinamid	16304803	1
Caelo	Nicotinamid	1707001-01	2
Caelo	Nicotinamid	17104108	1
Caelo	Nicotinamid	12133403	1
Caelo	Nicotinamid	13097504	1
Caelo	Nicotinamid	1511010-01	1
Caelo	Nicotinamid	1610019-01	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Nicotinamid	1106044-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	11208021	1
Euro OTC	Nicotinamid	1511010-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1610019-01	7
Euro OTC	Nicotinamid	1801039-01	5
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-01	2
Euro OTC	Nicotinamid	1707001-01	11
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-19	1
Euro OTC	Nicotinamid	1503024-02	1
Euro OTC	Nicotinamid	131002501	1
Euro OTC	Nicotinamid	11401052	1
Euro OTC	Nicotinamid	1211031-02	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nicotinamid	2610019-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1601045-01	4
Fagron	Nicotinamid	12J02-B03	1
Fagron	Nicotinamid	L14020084	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	4456/10104110	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	221406112411	1
Noweda	Nicotinamid	12133403	2
Phoenix	Nicotinamid	1211031-02	1
VDL;16.04.15;5,60EUR	Nicotinamid	1408019-01	1
Caelo	Nicotinamid	13097506	1
Euro OTC	Nicotinamid		1
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	3

- 99 690 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 097 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 289
Typ B	0	340	0	112 174
Typ C	0	69	1	99 690

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 % (> 99,8881 %)	98,5714 % (> 94,2857 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	36,36	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	53,55	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24799	24799	0,00	60,27
21364	22251	5,47	58,83
21643	22251	3,90	58,76
22251	22251	0,00	58,88
22374	22374	0,00	58,71
22874	22874	0,00	59,50
23038	23038	0,00	59,46
23050	23050	0,00	59,42

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20383-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nicotinsäure	3	2	3

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Nicotinsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Nicotinsäure	1906026	24805	40	20190711*
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692	60	AR-15-FG-008938-01
Fagron	Nicotinsäure	16H19-B02-330121	23225	40	AR-17-FG-016013-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Nicotinsäure	1801021	23954	40
Fagron	Nicotinsäure	18B15-B07-350570	24592	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nicotinsäure	L17120080	1
gonmisol	Nicotinsäure	17-18/NCN(P)/B/008	1
Kehr	Nicotinsäure	1801021-01	2

- 99756 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	4	0	99 756

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	55,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21692	21692	0,00	61,89
23225	23225	0,00	59,98
24805	24805	0,00	66,30

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Norethisteronacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20797-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetat; Norethisteronum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Norethisteronacetat	5	1	26

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Norethisteronacetat	
Dexamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Norethisteronace...	15417004	23122	40	1711489
Caelo	Norethisteronace...	182252	24395	40	20181031*
Euro OTC	Norethisteronace...	1306033-01	21627	60	1511684
Fagron	Norethisteronace...	12L14-N03	20797	40	1401558
Fagron	Norethisteronace...	17B21-B01-341608	23918	40	20170619

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-325225	23171	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-02	2
Bombastus	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Caelo	Norethisteronacetat	15417001	1
Caelo	Norethisteronacetat	16081814	1
Caelo	Norethisteronacetat	15417008	1
Euro/Phönix	Norethisteronacetat	1306033-01	1
Fagron	Norethisteronacetat	22061206	1
Fagron	Norethisteronacetat	23071509	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-302277	2
Fagron	Norethisteronacetat	14D08-B01-292738	1
Fagron	Norethisteronacetat	14h29-b03-310697	1
Fagron	Norethisteronacetat	14d08-b01-292736	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-321322	1
Fagron	Norethisteronacetat	13D19-N06	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-325224	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-349111	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-347998	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-299313	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-354815	2
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-349157	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-344250	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-335384	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341607	2
Fagron	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01	1
GEHE	Norethisteronacetat	18L-14B05	1
Fagron	Norethisteronacetat	12C06-N10	2
Phönix	Norethisteronacetat	14H29-B03-315702	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341608	1

- 99 726 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 098 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 449
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	34	0	99 726

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 82,3529 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	34,51	—
Budesonid, mikronisiert	36,89	99,09
Fusidinsäure	37,18	—
Povidon-Iod	42,73	—
Methylcellulose	44,02	—
Testosteron	46,22	—
Cannabidiol	53,76	—
:	:	:
Prednicarbat, mikronisiert	>50	121,19
Triamcinolonacetonid	>50	121,73
Bacitracin	>50	126,25
Betamethasonvalerat	>50	137,81
Erythromycin	>50	151,04
Prednison	>50	180,29
Capsaicin, natürlich	>50	206,50
Dexamethason	>50	210,29
Prednisolon, mikronisiert	>50	251,21
Triamcinolon, mikronisiert	>50	451,42
Heparin-Natrium	>50	506,65
Betamethason, mikronisiert	>50	580,92

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23918	24395	2,47	36,91
20797	20797	0,00	36,38
23122	23122	0,00	35,12
24395	24395	0,00	36,39
21627	21627	0,00	35,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nystatin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20116-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nystatin	6	2	102

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Nystatin	AP4018717N	23985	40	20160307
Caelo	Nystatin	16272214	23711	40	20160929
Caelo	Nystatin	17025110	23984	40	20170308
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	24103	40	1807445
Euro OTC	Nystatin	1905014	24780	40	20190709*
Fagron	Nystatin	19B28-B05-191210	24645	40	20190316

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Nystatin	1612001-03	23727	40
Fagron	Nystatin	16L21-B01-338864	23712	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 298 Spektren von 183 *Apo-Ident*-Kunden aus 104 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 102 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Nystatin	1612001-01	1
Antibiotice	Nystatin	1712010-01	2
Anzag	Nystatin	2902041-02	1
Anzag	Nystatin	1712010-01	1
Caelo	Nystatin	11069706	2
Caelo	Nystatin	11069719	1
Caelo	Nystatin	11069730	1
Caelo	Nystatin	12017009	1
Caelo	Nystatin	3101201	1
Caelo	Nystatin	C129330	1
Caelo	Nystatin	13101202	1
Caelo	Nystatin	13101201	1
Caelo	Nystatin	11069704	1
Caelo	Nystatin	12017011	2
Caelo	Nystatin	12158006	7
Caelo	Nystatin	12017010	1
Caelo	Nystatin	12158004	3
Caelo	Nystatin	12017015	2
Caelo	Nystatin	12158019	3
Caelo	Nystatin	12158005	1
Caelo	Nystatin	6082013B	1
Caelo	Nystatin	12158009	1
Caelo	Nystatin	2091304	1
Caelo	Nystatin	13173401	7
Caelo	Nystatin	12138021	2
Caelo	Nystatin	13173408	1
Caelo	Nystatin	14363514	1
Caelo	Nystatin	15335310	1
Caelo	Nystatin	18072114	6
Caelo	Nystatin	18072112	2
Caelo	Nystatin	18072121	3
Caelo	Nystatin	18072123	6
Caelo	Nystatin	18072120	3
Caelo	Nystatin	18072118	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nystatin	18072126	1
Caelo	Nystatin	11069731	1
Caelo	Nystatin	18072128	1
Caelo	Nystatin	12017004	3
Caelo	Nystatin	12158004	1
Caelo	Nystatin	18072108	3
Caelo	Nystatin	12017003	1
Caelo	Nystatin	12158010	4
Caelo	Nystatin	12158020	1
Caelo	Nystatin	1(18072128)	1
Caelo	Nystatin	81072113	1
Caelo	Nystatin	1612001-03	1
Caelo	Nystatin	12158022	1
Caelo	Nystatin	18072105	3
Caelo	Nystatin	1107046-01	1
Caelo	Nystatin	11069716	1
Caelo	Nystatin	12158008	3
Caelo	Nystatin	1712010-01	3
Caelo	Nystatin	18072014	1
Caelo	Nystatin	18072124	5
Caelo	Nystatin	19028808	1
Caelo	Nystatin	18072109	4
Caelo	Nystatin	18072113	10
Caelo	Nystatin	18072129	1
Caelo	Nystatin	121580921	1
Caelo	Nystatin	19028801	2
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072113	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	19028801	2
Caesar&lorenz,AHC	Nystatin	14196509	2
Caesar&lorenz,Anzag	Nystatin	12158008	3
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	1111057-01	3
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	1218008	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	13173401	4
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	13173408	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	14363512	1
Canea Pharma GmbH	Nystatin	18072121	1
Cealo/Alliance Healthcare	Nystatin	18072118	1
DSM Cañua S.p.A	Nystatin	1207009-01	1
EuRho	Nystatin	1107046-01	1
EuRho	Nystatin	1207009-01	1
EuRho/Anzag	Nystatin	1107036-01	1
EuRho/Phoenix	Nystatin	1712010-01	2
Euro OTC	Nystatin	16120001-02	1
Euro OTC	Nystatin	4014991	1
Euro OTC	Nystatin	19500711	1
Euro OTC	Nystatin	1207009-01	6
Euro OTC	Nystatin	127009-02	1
Euro OTC	Nystatin	161200103	2
Euro OTC	Nystatin	1712010-02	10
Euro OTC	Nystatin	1307053-01	5
Euro OTC	Nystatin	1207009-02	2
Euro OTC	Nystatin	1212024-02	13
Euro OTC	Nystatin	C129854	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-01	1
Euro OTC	Nystatin	1111057-01	3
Euro OTC	Nystatin	1307053-02	2
Euro OTC	Nystatin	1511020-02	1
Euro OTC	Nystatin	1107046-01	2
Euro OTC	Nystatin	130705301	1
Euro OTC	Nystatin	1107036-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nystatin	1712010	1
Euro OTC	Nystatin	1905014-01	2
Euro OTC	Nystatin	C129531	2
EUro/AHD	Nystatin	1307053-01	1
Euro OTC	Nystatin	1212024-01	14
Euro OTC	Nystatin	4019851	1
Euro OTC	Nystatin	2811032-01	1
Euro OTC	Nystatin	190501401	1
Euro OTC	Nystatin	121024-01	1
Europharm/Otto	Nystatin	1107046-01	1
Fagron	Nystatin	20121202	1
Fagron	Nystatin	4014376	1
Fagron	Nystatin	12C29-N09	1
Fagron	Nystatin	11K11-No4	1
Fagron	Nystatin	11C21-N10	1
Fagron	Nystatin	17J25-B01-348043	1
Fagron	Nystatin	18072112	1
Fagron	Nystatin	12G04-N12	1
Fagron	Nystatin	13C11-N08	1
Gatt-Koller	Nystatin	1900206	2
Gehe	Nystatin	1207009-01	1
Gehe	Nystatin	1111057-01	1
Gehe	Nystatin	1107036-01	1
Gehe	Nystatin	12158008	1
Gehe	Nystatin	1307053-02	1
Euro OTC	Nystatin	171201001	1
Euro OTC	Nystatin	171201002	3
Kehr	Nystatin	1612001-02	1
L12	Nystatin	1712010-01	1
Nachprüfung	Nystatin	1118E-01941	1
Nachprüfung	Nystatin	123456	1
Noweda	Nystatin	1207009-01	1
Noweda	Nystatin	19028801	1
Euro OTC	Nystatin	C129440	1
Phönix	Nystatin	12017005	2
Phönix	Nystatin	1212024-01	1
Phönix	Nystatin	1212024-02	1
Phönix	Nystatin	12158010	1
Phönix	Nystatin	18072109	1
Phönix/Euro	Nystatin	1111057-01	1
Sanacorp	Nystatin	1107046-01	1
Sanacorp	Nystatin	1212024-02	1
Caelo	Nystatin	12158021	2
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	25
Euro OTC	Nystatin	1905014	1

- 99 462 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 024 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	208	90	99 462

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	69,7987 % (> 68,7919 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	19,20	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	21,36	—
Aescin, wasserlöslich	27,42	—
Colistinsulfat	34,23	—
Amphotericin B	40,84	—
Thiaminchloridhydrochlorid	43,15	—
Citrullin	45,41	—
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	46,22	—
Polymyxin-B-sulfat	47,64	—
Cyanocobalamin	48,75	—
Glycyrrhizinsäure	48,89	—
Menthol	51,97	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,80	19,69
23984	24103	5,34	20,28
23985	24103	8,79	20,73
24103	24103	0,00	19,30
24780	24780	0,00	19,20
24645	24103	5,06	20,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Octenidindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20759-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Octenidindihydrochlorid	8	2	84

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro...	12115202	20759	40	20120511
Caelo	Octenidindihydro...	13071407	20988	40	1407345
Caelo	Octenidindihydro...	13166806	21331	40	20130718
Caelo	Octenidindihydro...	15275502	21888	60	20150910
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947	60	1604116
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947SI	60	1604116
Caelo	Octenidindihydro...	170423	23307	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro...	170423	23307SI	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro...	163355	23309	40	20170403*
Caelo	Octenidindihydro...	18223413	24597	40	20181005
Caelo	Octenidindihydro...	18223413	24597SI	40	20181005

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 169 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112274 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 519 Spektren von 241 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Octenidindihydrochlorid	18197504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218503	8
Alliance Healthcare	Octenidindihydrochlorid	18223403	3
Alliance Healthcare	Octenidindihydrochlorid	18223415	1
Anzag	Octenidindihydrochlorid	17042602	1
Apomix/Noweda	Octenidindihydrochlorid	13166813	1
Audor Pharma	Octenidindihydrochlorid	17042304	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006207	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356603	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356703	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033002	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	152755020	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032909	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16277802	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325304	9
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325406	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	6325305	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325305	9
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042602	6

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042305	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042903	17
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042303	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335510	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	172118501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218501	18
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	172185035514	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335506	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218051	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	11071925	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18017402	39
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13061801	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	300718A	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218907	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197501	21
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197502	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223418	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223415	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223416	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223424	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223423	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335508	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1711160HC/16335509	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218508	18
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223426	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335509	10
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1728506	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197504	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223404	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2(18223413)	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032901	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166810	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166808	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325410	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223407	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033001	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042302	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223409	16
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223414	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335507	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1515E-03732	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032803	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	816M-03732	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223411	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006202	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032903	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325408	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218506	19
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042304	12
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335502	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335504	14
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218507	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218509	17
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275503	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032910	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223419	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	181975025789	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166801	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16302910	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223403	24
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335505	4
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	17218503	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	15006210	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	181975002	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223411	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223423	1
Caesar & Loretz GmbH/ G	Octenidindihydrochlorid	18223404	1
Caesar&Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Caesar&Loretz GmbH, 14...	Octenidindihydrochlorid	17042302	1
Cealo	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	15006207	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Celo	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
EuRho/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16335508	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	17218501	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	18197502	2
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	16032803	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	15356703	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	187223403	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16335510	1
Fiebig	Octenidindihydrochlorid	18017402	1
Fresenius	Octenidindihydrochlorid	60715101	1
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325304	1
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Gehe 21-01-2019	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Hepart	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Jenne	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
JENNE	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Kehr	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Octenidindihydrochlorid	2042015	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032902	4
Phönix	Octenidindihydrochlorid	17218506	1
Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223413	16
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	6

- 99 241 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 040 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 169
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	502	17	99 241

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 % (> 99,8881 %)	96,7245 % (> 96,1464 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kolophonium	28,26	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	32,70
24597	20988	13,62	31,93
20759	20988	3,88	31,88
20988	20988	0,00	31,76

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21331	21947	8,58	31,82
23309	23309	0,00	32,24
21888	21947	2,24	29,80
21947	21947	0,00	28,26

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ofloxacin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21047-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ofloxacin	4	1	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753	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	23754	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754SI	40

- 112 204 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ofloxacin	15H19-B01	1
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-314470	1
Fragon	Ofloxacin	15H19-B01-343412	1
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	2

- 99 755 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 122 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	302	8	112 204
Typ C	0	5	0	99 755

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxofloxacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird 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 %)	97,4194 % (> 96,4516 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxofloxacin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kolophonium	20,95	–
Pilocarpinhydrochlorid	49,59	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxofloxacin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,49	22,47
21047	21047	0,00	23,80
21052	21047	1,44	22,83
21811	23090	9,22	33,72
21918	23090	7,49	30,01
23090	23090	0,00	20,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Omeprazol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21098-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Omeprazol	3	2	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22740	40	20151124
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22890	40	20151124
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-362735	24768	40	1910227
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21787	60	1507407
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21796	60	20140228
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	22284	60	20140528
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	23273	40	20150428

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 329 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	23272	40
Fagron	Omeprazol	18K01-B03-358185	24583	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 58 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	3
Fagron	Omeprazol	18E22B03353496	1
Caelo	Omeprazol	18K01-B03-358185	1
Caelo	Omeprazol	16I20-B03-329040	1
Caelo	Omeprazol	18E22-B03-353496	1
Caelo	Omeprazol	17H15-B03-340200	1
Caelo	Omeprazol	17H15-B03	1
Caelo	Omeprazol	17K28-B07-348698	6
Fagron	Omeprazol	15K12-B02	2
Fagron	Omeprazol	15k12-B02	1
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-525174	2
Fagron	Omeprazol	0PFP16030	1
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	1
Fagron	Omeprazol	17H15-B03-340200	1
Fagron	Omeprazol	17h15b0334821	1
Fagron	Omeprazol	17h15-b03-342821	1
Fagron	Omeprazol	17B28-B02-525511	1
Fagron	Omeprazol	17B28-B02-525557	1
Fagron	Omeprazol	16/20-B03-328940	3
Fagron	Omeprazol	15B26-B40-305669	2
Fagron	Omeprazol	17H15-B03-342821	7
Fagron	Omeprazol	17K28-B07-348698	6
Fagron	Omeprazol	18E22-B03-353496	5
Fagron	Omeprazol	18K01-B03-358185	3
Fagron	Omeprazol	16B16-B01-52535	1
Sanacorp	Omeprazol	17H15-B03-342821	1
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	3

- 99 702 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 329
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	58	0	99 702

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 89,6552 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Naphazolinhydrochlorid	29,50	—
Cyproteronacetat	35,96	—
Diphenhydraminhydrochlorid	42,02	—
Diltiazemhydrochlorid	43,89	—
Griseofulvin	45,56	—
Glycin	48,54	—
Cocainhydrochlorid	49,94	—
Doxylaminhydrogensuccinat	57,69	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	55,87
21787	21787	0,00	49,97
21796	21787	3,67	49,12
22284	21787	1,76	47,57
22740	21787	4,27	47,89
22890	21787	4,30	50,27
23273	21787	3,98	48,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ornithinaspartat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20842-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ornithinaspartat	7	3	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710	60	1506280
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018	22924	40	20161213*
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018-01	23198	40	20161213
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694	45	1506279
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22599	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22600	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	17I21-B05-342561	23864	40	1804455

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 324 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinaspartat	1711015	23899	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1805026	24125	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1907037	24859	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 324
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Captopril	52,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22600	21710	2,66	64,23
22599	21694	3,11	74,96
22924	22924	0,00	71,03
21694	21694	0,00	70,13
21710	21710	0,00	63,57
23198	21694	6,89	77,83
23864	23864	0,00	62,96
20842	20842	0,00	55,99

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ornithinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20389-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ornithinhydrochlorid	3	5	6

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Ornithinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Ornithinhydrochl...	1307028-01	21622	120	20130813
Euro OTC	Ornithinhydrochl...	1605011	22573	40	20160601*
Fagron	Ornithinhydrochl...	13A03-N05	20967	40	1403094

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	315E-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1704006-01	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	4712A-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1014I-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	516Q-03475	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	15A13-B03	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13A03-N05	1

- 99753 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30119 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	7	0	99 753

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	50,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22573	22573	0,00	80,81
20967	20967	0,00	79,31
21622	22573	1,82	80,91

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxalsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20458-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Oxalsäure	5	1	21

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Oxalsäure	
Salicylsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Oxalsäure	171140	23287	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	171140	23688	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	18202403	24428	40	1905160

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxalsäure	13353905	21453	60

- 112454 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxalsäure	12212407	1
Caelo	Oxalsäure	12212406	1
Caelo	Oxalsäure	13353907	2
Caelo	Oxalsäure	13353910	1
Caelo	Oxalsäure	10383104	1
Caelo	Oxalsäure	11111703	1
Caelo	Oxalsäure	13195414	1
Caelo	Oxalsäure	17114003	1
Caelo	Oxalsäure	16050205	1
Caelo	Oxalsäure	7111808	1
Caelo	Oxalsäure	12147010	1
Caelo	Oxalsäure	4812U-01039	1
Caelo	Oxalsäure	914E-01039	1
Caelo	Oxalsäure	12212411	1
Caelo	Oxalsäure	13353905	2
Caelo	Oxalsäure	13353915	1
Caelo	Oxalsäure	16297401	1
Caelo	Oxalsäure	14334703	1
Caelo	Oxalsäure	13195413	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&Loretz GmbH/ All...	Oxalsäure	13353920	1
sanacorp	Oxalsäure	11098213	1
Caelo	Oxalsäure	13353901	1
Nachprüfung	Oxalsäure		1

- 99 735 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	60	0	112 454
Typ C	0	16	9	99 735

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	46,46	–
Bismutgallat, basisches	53,42	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24428	24428	0,00	44,92
21042	21066	4,32	50,96
21066	21066	0,00	54,99
21774	21066	4,00	51,58
23287	23287	0,00	53,85
23688	23688	0,00	55,09

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxetacain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 23686-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Oxetacain	3	1	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Oxetacain	AP010-160120	24104	40	1809415
Caelo	Oxetacain	172498	23686	40	20170925*
Caelo	Oxetacain	191134	24757	40	20190523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxetacain	17249805	23916	50

- 112 464 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxetacain	17249810	2
Kehr	Oxetacain	17249805	1

- 99 757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	50	0	112 464
Typ C	0	3	0	99 757

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Atropinsulfat	30,98	—
Ergotamintartrat	41,36	—
Sildenafilcitrat	48,37	—
Mometasonfuroat, mikronisiert	52,88	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	31,19
24104	24104	0,00	29,98
24757	24757	0,00	30,88

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybuprocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20958-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Oxybuprocainhydrochlorid	5	1	9

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Oxybuprocainhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	18F20-B02-355633	24580	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	21799SI [†]	60
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	21922SI [†]	60
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23719	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23720	40

- 112274 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxybuprocainhydrochlorid	14G21B02300384	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13C01-N01	4
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	12L19N01	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	3613N-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24B07295015	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13h13-n05	2
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	4612M-03639	1
Klenk	Oxybuprocainhydrochlorid	3613M-07321	1

- 99747 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 429
Typ B	0	234	6	112 274
Typ C	0	12	1	99 747

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 %)	97,5000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methacholiniumchlorid	30,62	—
Mometasonfuroat, mikronisiert	42,54	—
Prednicarbat, mikronisiert	45,72	—
Dexamethasonacetat	48,26	—
Tetracain Base	50,17	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20958	20958	0,00	48,76
21922	21799	9,30	49,48
23745	20958	9,38	48,54
23752	20958	15,29	48,17
21799	21799	0,00	41,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybutyninhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20565-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Oxybutyninhydrochlorid	3	3	40

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Oxybutyninhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 2](#)

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 524 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 81 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-346964	1
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	AP0H0122017201810B	2
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	AP0H/043/2017-2018	1
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	AP0H0122017-2018-10B	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	15F05_B03_315221	5
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-318524	4
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344350	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344350	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-307322	4
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-321181	3
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18_B02_321181	2
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-333371	3
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-328916	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03	2
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-32891613	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-287325	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-315221	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-b03-315220	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	1607080	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-349624	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18K22-B01-358358	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-b03-333371	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03-300207	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14a29-b09-307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	1709250/16I23-B03-33	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29_B09_307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16_B03_300207	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-307322	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	127979	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300207	4
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300209	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-328916	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-350471	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-b03-328916	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-322538	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344348	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-328916	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	22032E005	2
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-346964	1
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid		2

- 99 679 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 082 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 524
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	76	5	99 679

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 % (> 99,8881 %)	93,8272 % (> 90,1235 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mometasonfuroat, mikronisiert	26,74	—
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	41,82	—
Oxycodonhydrochlorid	41,94	—
Clobetasolpropionat	42,67	106,19
Betamethasondipropionat, mikronisiert	54,42	118,14
⋮	⋮	⋮
Beclometasondipropionat	>50	126,16
Gentamicinsulfat	>50	253,36
Natriumcitrat	>50	479,07
Natriumbenzoat	>50	726,20
Diphenylcyclopropenon	>50	805,09

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22732	21543	3,66	32,11
21704	21543	4,00	30,55
21543	21543	0,00	32,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxytetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20090-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Oxytetracyclinhydrochlorid	12	3	113

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Oxytetracyclinhydrochlorid	
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Argininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Benzydaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chinindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chlortetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clonidinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Doxycyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ephedrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Histamindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoxsuprinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ketaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lysinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Metoclopramidhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ornithinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Papaverinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylephrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pilocarpinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pyridoxinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Thiaminchloridhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vancomycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	Oxytetracycliny...	12130001	20847	60	20120530
Caelo	Oxytetracycliny...	12328103	21039	40	20121214
Caelo	Oxytetracycliny...	16077002	22503	40	AR-16-FG-011460-01
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1306022-02	21600	60	1507542
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1506037	21836	60	20150721*
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1506037	21999	60	20150721*
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1602025	22546	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1602025-01	22658	40	AR-16-FG-014422-01
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1602025	22669	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1602025-02	22839	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1602025-02	22846	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1701034	23137	40	20170314*
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1701035-02	23970	40	20170314
Fagron	Oxytetracycliny...	13D08-N11	20848	60	20110131
Fagron	Oxytetracycliny...	15D29-B99-309066	21915	60	20150522

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 720 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 107 949 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Oxytetracyclinydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	173168	23786	40
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	23971	40
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23226	40
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23417	40

- 112 354 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 616 Spektren von 246 *Apo-Ident*-Kunden aus 127 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 113 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	30
Alliance	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205222-01	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	163406010	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	6
Apomix/Kehr	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077014	1
Apomix/Phoenix Leipzig ...	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290732	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336510	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	21021305	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	5041402	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12091405	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128004	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077003	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	5
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077007	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077011	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077009	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077016	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077012	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077017	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340606	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1/01034-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340609	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340616	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316806	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301463	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316816	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316812	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328104	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	8
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077015	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340605	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077001	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128003	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060108	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	5
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340611	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16044007	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1607716	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	12
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603702	1
caesar	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	2
Caesar u. Loretz/Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Caesar&Loretz	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	1
Caesar&Loretz GmbH	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	1
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	1
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-61	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1011045-01	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	513E-02865	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502802	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	23
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	15
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	28011505	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15051507	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-1	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT160702059	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-015415	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103301	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	375-18	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	21111815	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1703130H/1602025-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	14
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-03	18
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103402	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	14
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	28
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170034-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-03	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	37
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	14
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602201	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202502	4
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170612181	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103401	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	181016183	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103302	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	12050-28	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407011202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-0104915216	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603701	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060377-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	39
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	27
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT150502056	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202501	2
Fagro/Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	14122-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	7
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	4
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13I26-N11	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301465	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14122-B01-301463	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602203	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15116-b02-322907	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-308608	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	912A-02865	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322907	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301465	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	4-49732A-2	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	1
Fiebig	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Finteler Apotheke	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	2
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12g10-n04	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	1
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
L12	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
L12	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	1
L30	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Norbrook Lab.Ltd.	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	2
Norbrook/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701202	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-09	1
Phoenix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1232814	1
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	1
Sanacorp	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
SANACORP	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	C22H25CIN209	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	3
	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	13
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077002	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	44
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	6
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	3
	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701201	1
	Oxytetracyclinhydrochlorid		1

- 99 144 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 003 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	107 949
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	603	13	99 144

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 % (> 99,8881 %)	97,8896 % (> 97,4026 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chloramphenicol	19,52	—
Levothyroxin-Natrium	26,09	—
Natriumcromoglicat	28,92	—
Tetracyclinhydrochlorid	33,32	—
Eosin gelblich	41,87	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,41	32,59
21039	21600	5,75	46,95
21600	21600	0,00	47,32
21836	21836	0,00	33,69
21915	22503	12,14	33,10
22839	22669	9,65	28,22
23137	23137	0,00	36,71
23970	23137	10,33	38,23
20847	21999	6,44	33,39
21999	21999	0,00	36,47
22503	22503	0,00	37,21
22546	22546	0,00	37,30
22846	22669	5,93	30,15
22658	22658	0,00	34,21
22669	22669	0,00	37,08

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Palmitoylascorbinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21053-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Palmitoylascorbinsäure	5	2	86

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Palmitoylascorbinsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Fagron	Palmitoylascorbi...	17E18-B06-335527	23520	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbi...	17E18-B06-335527	23520SI	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbi...	19D25-B04-361254	24665	40	20190517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112314 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 88 *Apo-Ident*-Kunden aus 96 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
18J22-B03-525911	Palmitoylascorbinsäure	Fagron	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-329375	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K48951390	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74962	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	85532	1
Bionorica ethics	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Bionorica Ethics	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica Ethics/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Bionorica Ethics7Noweda	Palmitoylascorbinsäure	82275	2
Bionorica EthicsGmbH/Sa...	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	77773	2
Bombastus	Palmitoylascorbinsäure	525526	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	2
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-525632	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	Palmitoylascorbinsäure	16810-B04525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B-B04-525283	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16130-B03-525358	2
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525721	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04324111	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Euro OTC	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	1
Fagrin/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09525720	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K45532790	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-52063	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15f01-b99-309774	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525063	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-329375	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-332623	5
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525426	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	10061708	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	1630-B03-525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525524	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-336731	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	7
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	K48951290	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16L30-B03-332623	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525526	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-5255225	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-525701	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	23061810	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525719	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-525632	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12B09525719	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525836	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-355582	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-525911	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	188B12-B09-525721	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-361032	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-Bo4-361254	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526038	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18b06334914	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-348867	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-340474	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-330625	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525358	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525283	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525721	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525889	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525122	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-326543	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-330625	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	9
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525799	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10B03344364	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K50642890	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	14I03-N01	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525228	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525380	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K47747490	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	925749	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-357638	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18812-B09-525719	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526062	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-525967	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18b12-B09-525799	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	1
L12	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	16130-B03	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
PHOENIX 30.06.2014	Palmitoylascorbinsäure	UQ21206229	1
PHÖNIX	Palmitoylascorbinsäure	18a10-B03-344364	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18-b06	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure		4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-335527	1

- 99 590 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 032 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	165	5	99 590

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,0588 % (> 95,2941 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	54,31	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21053	21053	0,00	60,64
21665	21053	17,29	54,31
21851	21053	21,27	55,05
23520	21053	16,52	57,68
24665	21053	10,57	59,37

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pankreas-Pulver**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20976-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pankreas-Pulver	4	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pankreas-Pulver	173226	23797	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zinkgluconat	34,50	—
Neomycinsulfat	37,62	—
Lactose-Monohydrat	38,23	—
Isosorbiddinitrat 40%	41,80	—
Uridin	41,88	—
Fructose	43,06	—
Aciclovir	43,30	—
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	44,03	—
Levothyroxin-Natrium	53,60	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20976	20976	0,00	33,75
21481	22482	9,67	34,77
23757	22482	3,15	37,17
23758	22482	3,36	37,07
22482	22482	0,00	39,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Papaverinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20481-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Papaverinhydrochlorid	2	2	10

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Papaverinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 569 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	163159	23053	40
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315911	23928	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166112	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324307	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166105	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	15160608	2
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315907	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12316105	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315903	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Papaverinhydrochlorid	2927/07131314	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	12166101	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	13324306	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid		1

- 99748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 569
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	11	1	99 748

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methadonhydrochlorid	33,56	–
Diltiazemhydrochlorid	34,49	–
Cocainhydrochlorid	55,81	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	11,72	49,58
23054	23054	0,00	49,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Paracetamol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20972-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Paracetamol; Acetaminophen; Paracetamolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Paracetamol	7	2	28

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Paracetamol	15075706	22608	40	20150424
Caelo	Paracetamol	15075707	22822	40	20150424
Caelo	Paracetamol	191851	24889	40	20190827*
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598	60	20120123
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	20972	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	20973	40	1402296
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	20974	40	1402297

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Paracetamol	170284	23852	40
Caelo	Paracetamol	180830	24053	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Paracetamol	11300108	1
Caelo	Paracetamol	11300120	2
Caelo	Paracetamol	13082010	2
Caelo	Paracetamol	15217704	1
Caelo	Paracetamol	15217710	3
Caelo	Paracetamol	18083005	1
Caelo	Paracetamol	18083006	1
Caelo	Paracetamol	15217712	1
Caelo	Paracetamol	10325020	1
Caelo	Paracetamol	13082005	1
Caelo	Paracetamol	15245902	1
Caelo	Paracetamol	15217708	1
Caelo	Paracetamol	13082011	1
Caelo	Paracetamol	15075704	4
Caelo	Paracetamol	15075708	1
Caelo	Paracetamol	1912M-02045	1
Caelo	Paracetamol	1814U-02045	1
Caelo	Paracetamol	2815I-02045	1
Caelo	Paracetamol	17028411	2
Caelo	Paracetamol	18083003	1
Caelo	Paracetamol	15217706	1
Caelo	Paracetamol	17028409	2
Caelo	Paracetamol	15217701	1
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	18083006	1
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	18083008	1
Euro OTC	Paracetamol	17028409	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-01	1
Fagron	Paracetamol	13L16-B02-322725	1
Caelo	Paracetamol	10065102	1
Jenne	Paracetamol	15245901	1
Nachprüfung	Paracetamol	15245901	2
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	1

- 99 718 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 097 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	300	0	108 369
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	41	1	99 718

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 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,6190 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sulfogaiacol-Hydrat	33,97	—
Natriumcromoglicat	39,83	—
Serin	42,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20972	20972	0,00	59,47
20973	20973	0,00	59,26
21598	24889	3,39	57,97
22822	24889	3,25	57,26
24889	24889	0,00	56,11
22608	24889	3,12	54,48
20974	20974	0,00	58,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Patentblau V
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20469-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Patentblau V	4	1	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Patentblau V	16306902	23214	40
Caelo	Patentblau V	16306902	23215	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Patentblau V	11305302	1
Bombastus	Patentblau V	17034204	1
Caelo	Patentblau V	11305303	3
Caelo	Patentblau V	12364202	1
Caelo	Patentblau V	15060204	1
Caelo	Patentblau V	11305302	1
Caelo	Patentblau V	13351808	1
Caelo	Patentblau V	17034207	2
Caelo	Patentblau V	17034204	3
Caelo	Patentblau V	150602	1
GEHE	Patentblau V	17034207	1
Caelo	Patentblau V	16306904	1
Caelo	Patentblau V	12364206	4
Caelo	Patentblau V	13351803	1
Caelo	Patentblau V	13351807	5

- 99 733 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 114 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	47	33	112 434
Typ C	0	22	5	99 733

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 % (> 99,9893 %)	58,7500 % (> 55,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	81,4815 % (> 70,3704 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Eosin gelblich	73,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21384	21384	0,00	89,38
21385	21384	1,88	89,21
21695	22387	2,57	97,57
22387	22387	0,00	97,33
24731	24731	0,00	87,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 22532-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenazon; Phenazonum; Phenyl dimethylpyrazolonum

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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Phenazon	5	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Phenazon	15415101	22576	40	20151215
Caelo	Phenazon	15415107	22827	40	20151215
Caelo	Phenazon	181347	24259	40	20180629*
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22532	40	AR-16-FG-011360-01
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22720	40	20130814
Fagron	Phenazon	15H28-B09-322944	24698	40	20150916

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Phenazon	170836	23302	40
Caelo	Phenazon	182565	24369	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenazon	18061101	1

- 99 759 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	1	0	99 759

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8894 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Coffein	35,66	—
L-Tryptophan	42,09	—
Thalidomid	47,07	—
Midazolamhydrochlorid	51,25	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22532	22532	0,00	40,83
22576	24259	4,70	43,17
22827	24259	6,35	44,23
24259	24259	0,00	42,16
24698	24259	9,88	46,13
22720	22532	1,33	41,30

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pheniraminmaleat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20694-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Avil®; Pheniraminhydrogenmaleat; Pheniramin maleas; Pheniraminum maleinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pheniraminmaleat	3	3	24

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Pheniraminmaleat	15172702	22790	40	1908273
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	20928	40	20130530

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pheniraminmaleat	173167	23821	40
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-02	20756	40
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021	23384	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Pheniraminmaleat	12L04-N05	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352604	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-302272	1
Caelo	Pheniraminmaleat	1235611	1
Caelo	Pheniraminmaleat	17316702	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172708	1
Caelo	Pheniraminmaleat	9276210	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172704	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352602	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-322989	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172711	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352608	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1209032-01	2
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-01	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-02	3
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021-01	6
Fagron	Pheniraminmaleat	12L04-N05	3
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-307150	3
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25-b01-307150	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25b01307150	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12I06-N02	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-328732	2
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-295293	3
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Supriya LifeScience Ltd. . .	Pheniraminmaleat	SLL/P/1213063	1
Supriya LifeScience Ltd. . .	Pheniraminmaleat	14C25-B01	1

- 99 718 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 101 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	42	0	99 718

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Tryptophan	24,84	–
Dithranol	56,14	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	24,27
20928	20694	8,63	23,37
22790	22790	0,00	23,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylbutazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20447-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Phenylbutazon	4	2	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Phenylbutazon	161121	22471	60	20160331*
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605	60	AR-15-FG-005687-01
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855	60	20150805*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Phenylbutazon	1604033	22563	40
Euro OTC	Phenylbutazon	1804018	24122	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenylbutazon	10262901	1
Caelo	Phenylbutazon	15218502	1
Euro OTC	Phenylbutazon	180401802	1
Euro OTC	Phenylbutazon	170612PB/1604033-01	1
Euro OTC	Phenylbutazon	19091806	1
Fagron	Phenylbutazon	11H26-N02	1

- 99 754 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 120 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	6	0	99 754

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Indometacin	30,26	—
Thalidomid	47,82	—
L-Tryptophan	48,01	—
Midazolamhydrochlorid	55,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,20	42,95
21605	21605	0,00	42,40
21855	21855	0,00	42,11
22471	22471	0,00	41,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Phenylephrinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20567-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Phenylephrinhydrochlorid	4	2	37

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Phenylephrinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Phenylephrinhydr...	1704009	23394	40	20170524*
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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	23263	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	23267	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 72 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-322159	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-334819	3
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12C08-N17	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13A03-N09	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12G19-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	1021402	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02-299817	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	10091504	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02299817	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299814	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A-B07-317987	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12031801	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	2-IL-D-0080117	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17-H18-B02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17-H18-B02-353092	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02-360768	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12g19-n04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08-316796	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-323398	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13G10-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299816	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-309892	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-345401	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13B14-N03	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293844	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293845	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	1
Gatt-Koller	Phenylephrinhydrochlorid	330010164116	1
GEHE	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-345401	2
GEHE	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02	6
GEHE	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02	3
Jenne	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02	2
JENNE	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-339756	1
Noweda	Phenylephrinhydrochlorid	12F01-N20	2
Noweda/Fargon	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-336301	4
Phoenix	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08	1
PHÖNIX	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-334819	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17c23-b04-333880	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12J19-B40-288253	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-317987	2

- 99 688 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 086 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 489
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	69	3	99 688

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	95,8333 % (> 91,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Propranololhydrochlorid	49,10	–
Ciprofloxacinhydrochlorid	49,28	–
Dequaliniumchlorid	51,81	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21051	21960	2,22	55,58
21960	21960	0,00	55,23
23394	23394	0,00	53,32
22388	22388	0,00	52,52

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenytoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20949-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Phenytoin	3	3	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 504 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	20678	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23110	40
Fagron	Phenytoin	17L22-B04-345861	23994	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23377	40

- 112 354 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenytoin	17L22-B04-345861	1
Fagron	Phenytoin	12C27N13	1
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	1
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	1

- 99 756 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 122 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenytoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	165	0	108 504
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	4	0	99 756

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	48,65	–
Sulfogaiacol-Hydrat	67,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20949	20949	0,00	81,84
22271	20949	11,88	84,25
24438	20949	4,83	82,74
24693	20949	2,93	82,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pilocarpinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21519-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pilocarpinhydrochlorid	5	3	22

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Pilocarpinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Pilocarpinhydroc...	171595	23337	40	20170606*
Caelo	Pilocarpinhydroc...	17124208	23371	40	20170607
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1305044-01	21629	60	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1305044-01	21629SI	60	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1603047	22553	40	20160429*
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1603047	22553SI	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220	24762	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518SI [†]	60
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171595	23337SI [†]	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	23371SI [†]	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220	24762SI	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140SI	40

- 112 134 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 67 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	2211112032607	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	25051303	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217316	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17236401	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	18138704	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12K07-N09	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	2
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	13050-14-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-02	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	Euroo	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012-01	4
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-01	5
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	160304702	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	19
Euro OTG	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	2
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	13H24-N03	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	15B27-B03-309493	1
Gehe	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	1
GEHE	Pilocarpinhydrochlorid	18138704	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	1
Sanacorp	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012-02	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	3
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	5
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047	1

- 99 693 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 101 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 269
Typ B	0	380	0	112 134
Typ C	0	67	0	99 693

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 91,0448 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ofloxacin	29,32	—
Kolophonium	39,70	—
Tretinoin	49,52	—
Ornithinaspartat	59,82	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21518	21519	7,92	35,55
21519	21519	0,00	34,08
21629	22553	4,63	35,28
22553	22553	0,00	34,39
23337	23337	0,00	33,54
23371	22553	4,63	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 aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Poloxamer 407
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20540-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Poloxamer 407	3	4	33

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Poloxamer 407	16242605	23257	40	20160915
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	21726	60	20140806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 42 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	12286801	2
Caelo	Poloxamer 407	13133203	2
Caelo	Poloxamer 407	14196108	2
Caelo	Poloxamer 407	14196105	1
Caelo	Poloxamer 407	14359501	1
Caelo	Poloxamer 407	14196104	1
Caelo	Poloxamer 407	16189302	4
Caelo	Poloxamer 407	16189301	1
Caelo	Poloxamer 407	17292101	2
Caelo	Poloxamer 407	18025101	7
Caelo	Poloxamer 407	18160702	3
Caelo	Poloxamer 407	18263605	1
Caelo	Poloxamer 407	17048601	3
Caelo	Poloxamer 407	16242601	3
Caelo	Poloxamer 407	18160704	2
Caelo	Poloxamer 407	17048606	2
Caelo	Poloxamer 407	12286805	1
Caelo	Poloxamer 407	15397802	5
Caelo	Poloxamer 407	12286806	1
Caelo	Poloxamer 407	13133201	1
Caelo	Poloxamer 407	13133207	1
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	15183102	1
Euro OTC	Poloxamer 407	15397802	1
Fagron	Poloxamer 407	12K23-N03	1
Fagron	Poloxamer 407	5211Q-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	WPWI610C	1
Fagron	Poloxamer 407	15A26-B03-303503	1
Fagron	Poloxamer 407	315E-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	5315I-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Fagron	Poloxamer 407	914I-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	162426056	1
Caelo	Poloxamer 407	15183102	2
Phonix	Poloxamer 407	12/13-N10	1
Sanacorp	Poloxamer 407	14196101	2
Caelo	Poloxamer 407	14196101	2
Caelo	Poloxamer 407	16242605	1

- 99 694 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 091 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 509
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	59	7	99 694

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 % (> 99,8881 %)	89,3939 % (> 84,8485 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kakaobutter	30,92	—
Hartfett, pastilliert	32,20	—
Magnesiumstearat	35,65	—
Wachs, gebleicht	41,13	—
Cetylpalmitat 15	47,28	—
Wachs, gelb	51,28	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die

Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	36,16
21726	21652	4,69	36,07
23257	21652	2,99	36,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Polymyxin-B-sulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20853-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Polymyxin-B-sulfat	12	8	39

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451	60	20160318*
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	181154	24407	40	20180507*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094	40	20130829
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	21329	40	1411033
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584	60	20130612
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980	60	AR-16-FG-005387-01
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016	22542	40	20160509*
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	20853	40	1402691
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	21258	40	1410347
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595	45	AR-15-FG-001516-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957	60	20140708
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323	60	20150902

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 084 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	191131	24752	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
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1906002	24779	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13E06-N12	20912	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	20904	40

- 112154 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 106 Spektren von 75 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	1
Bombastus	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287953	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	3
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	170101001	3
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	150725	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	15350101	6
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1802006-011	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1102013-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1802006-01	2
cealo	Polymyxin-B-sulfat	16c01-b04-319432	1
EuRho	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	25101201	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	11091419	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	23051502	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	10
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1802006-01	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	28041730	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-01	3
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	180200601	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	140601202	3
Euro/Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-02	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-03	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	150500501	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1811022-01	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	17H23-B01-344840	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13G05-N06	2
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287954	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296721	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14H12-B06-304727	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16G21-B03-333808	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04-322012	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-315692	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13/13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	912A-03315	1
Fiebig	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	1
Gatt-Koller	Polymyxin-B-sulfat	17H23B01344840	1
Gehe	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
GEHE	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Phönix/Euro	Polymyxin-B-sulfat	1505005-010	1
Rondell Apotheke	Polymyxin-B-sulfat	121161	1
Sanacorp	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	1

- 99 654 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 083 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 084
Typ B	0	320	40	112 154
Typ C	0	99	7	99 654

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 %)	88,8889 % (> 88,0556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	93,3962 % (> 90,5660 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumcitrat	13,81	—
Triamcinolon, mikronisiert	21,76	—
Bacitracin	25,57	—
Citrullin	27,91	—
Riboflavin	27,97	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	28,75	—
Riboflavinphosphat-Natrium	28,83	—
Prednison	29,46	—
Colistinsulfat	29,47	—
Calciumpantothenat	30,85	—
Clindamycinhydrochlorid	32,30	—
Estradiol-Hemihydrat	33,18	—
Minoxidil	35,43	—
Levothyroxin-Natrium	35,77	—
Cyanocobalamin	46,27	—
Thiaminchloridhydrochlorid	49,90	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21094	21980	3,00	21,76
21584	21980	2,85	20,20
21980	21980	0,00	23,54
22323	21980	5,42	20,60
22542	22542	0,00	18,88
24407	24407	0,00	19,62
20853	20853	0,00	13,81
21258	21258	0,00	14,75
21329	21329	0,00	25,76
21595	21595	0,00	18,60
21957	22451	1,43	27,67
22451	22451	0,00	27,30

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Povidon 25, löslich
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20684-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Povidon 25, löslich	9	6	30

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Povidon 25, lösl...	14142103	21378	40	AR-15-FG-000596-01
Caelo	Povidon 25, lösl...	16307808	23255	40	AR-17-FG-015299-02
Caelo	Povidon 25, lösl...	180276	24044	40	20180202*
Caelo	Povidon 25, lösl...	191752	24746	40	20190717*
Caelo	Povidon 25, lösl...	191276	24754	40	20190517*
Fagron	Povidon 25, lösl...	12E22-N05	20770	40	1411537
Fagron	Povidon 25, lösl...	13J21-N02	22731	40	AR-16-FG-019116-01
Fagron	Povidon 25, lösl...	15C12-B02-323006	23265	40	1710348

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Povidon 25, löslich*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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
Caelo	Povidon 25, löslich	192500	24899	40

- 112274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance	Povidon 25, löslich	16307808	1
Alliance	Povidon 25, löslich	17209106	1
Alliance	Povidon 25, löslich	18112201	1
Audor Pharma	Povidon 25, löslich	18112201	1
Caelo	Povidon 25, löslich	17209104	3
Caelo	Povidon 25, löslich	12376301	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14142109	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14207508	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14207511	4
Caelo	Povidon 25, löslich	15383103	2
Caelo	Povidon 25, löslich	14207517	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383101	3
Caelo	Povidon 25, löslich	16051102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051104	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051108	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307809	3
Caelo	Povidon 25, löslich	163078085328	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18027602	2
Caelo	Povidon 25, löslich	18182002	2
Caelo	Povidon 25, löslich	17209103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18024602	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051110	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18112201	2
Caelo	Povidon 25, löslich	16307811	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	14207515	1
Caelo	Povidon 25, löslich	13323407	2
Caelo	Povidon 25, löslich	16307812	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383102	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	18300002	1
Fagron	Povidon 25, löslich	11276509T0	1
Fagron	Povidon 25, löslich	24701988Q0	1
Fagron	Povidon 25, löslich	15C12-B02-327866	1
Caelo	Povidon 25, löslich	12032714	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14142103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307808	1

- 99 705 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 094 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon 25, löslich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	108 309
Typ B	0	193	47	112 274
Typ C	0	47	8	99 705

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 %)	80,4167 % (> 79,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	85,4545 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Povidon-Iod	14,02	—
Norethisteronacetat	19,38	—
Hydrocortison	21,10	—
Fusidinsäure	22,12	—
Budesonid, mikronisiert	29,10	—
Progesteron, mikronisiert	29,20	—
Estradiolvalerat	31,09	—
Methylcellulose	34,70	—
Testosteron	41,80	—
Pregnenolon	44,00	—
Testosteronpropionat	47,86	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	50,73	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24044	24044	0,00	17,73
23255	23255	0,00	13,72
20684	20684	0,00	15,79
24746	24746	0,00	24,53
24754	24754	0,00	30,43
20770	20770	0,00	16,93
23265	23265	0,00	22,26
21378	21378	0,00	14,02
22731	22731	0,00	36,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Povidon-Iod
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20472-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Povidon-Iod	9	5	28

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Povidon-Iod	15234101	23252	40	AR-17-FG-015433-02
Caelo	Povidon-Iod	15234109	23256	40	20150717
Caelo	Povidon-Iod	182385	24234	40	20180917*
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777	60	20150211
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908	60	20150918*
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	23906	40	20160708
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007	24118	40	20180525*
Euro OTC	Povidon-Iod	1905008	24770	40	20190628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 249 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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-Iod*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon-Iod	180763	24261	40
Caelo	Povidon-Iod	192297	24879	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	21073	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	22675	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007	23435	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 61 Spektren von 28 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
BASF, Noweda	Povidon-Iod	1110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	11168607	1
Caelo	Povidon-Iod	12072605	1
Caelo	Povidon-Iod	12153106	2
Caelo	Povidon-Iod	1110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	12153110	2
Caelo	Povidon-Iod	12153116	2
Caelo	Povidon-Iod	19061302	1
Caelo	Povidon-Iod	15121402	1
Caelo	Povidon-Iod	14195810	2
Caelo	Povidon-Iod	1407032-01	1
Caelo	Povidon-Iod	15442405	1
Caelo	Povidon-Iod	17028102	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1401029-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-02	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	1
Euro OTC	Povidon-Iod	8051808	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	110013-02	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1603023-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	4
Euro OTC	Povidon-Iod	130901001	1
Euro OTC	Povidon-Iod	111001302	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1407032-01	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Povidon-Iod	G4208BPZ0	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007-01	3
Euroo/Phoenix	Povidon-Iod	G3115BPZ0	1
Euroo/Sana	Povidon-Iod	1501029-01	3
Fagron	Povidon-Iod	1110013-02	1
Noweda	Povidon-Iod	G0354BPZ0	1
Phönix	Povidon-Iod	1110013-02	1
Stumpf	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	12153119	2
Caelo	Povidon-Iod	15234101	1
Caelo	Povidon-Iod	15234109	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	4

- 99 699 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 095 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 249
Typ B	0	172	28	112 314
Typ C	0	47	14	99 699

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 %)	86,0000 % (> 84,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	77,0492 % (> 72,1311 %)

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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fusidinsäure	19,15	—
Norethisteronacetat	19,82	—
Povidon 25, löslich	21,86	—
Budesonid, mikronisiert	26,64	—
Estradiolvalerat	26,64	—
Hydrocortison	26,73	—
Progesteron, mikronisiert	38,56	—
Testosteron	44,06	—
Methylcellulose	44,52	—
Testosteronpropionat	45,17	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	50,11	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	20,89
21777	21908	4,21	19,18
23906	21908	7,87	21,30
21908	21908	0,00	20,21
24118	24118	0,00	26,64
21466	21908	4,76	20,69
24234	24234	0,00	20,17
23252	23252	0,00	19,15
23256	23252	8,88	20,20

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prasteron**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20703-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prasteron	13	8	72

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-M	23931	40	1805404
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC17003MD	24412	40	20180119
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC18004D	24430	40	1906523
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	20703	40	1404310
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824	60	20150629*
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506	30	20160301*
Euro OTC	Prasteron	1704012	23389	40	20170529*
Euro OTC	Prasteron	1707014	23695	40	20170829*
Euro OTC	Prasteron	1710035	23868	40	20171212*
Euro OTC	Prasteron	1712014	23893	40	20180115*
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	20960	40	1404309
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917	60	20150814
Fagron	Prasteron	16L13-B01-330724	23865	40	20161228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 119 Spektren aus insgesamt 1899 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-1MD	23932	40
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147	40
Euro OTC	Prasteron	1805018	24137	40
Euro OTC	Prasteron	1809010	24318	40
Euro OTC	Prasteron	1809009	24323	40
Euro OTC	Prasteron	1901030	24453	40
Euro OTC	Prasteron	1901031	24454	40
Fagron	Prasteron	18C12-B01-347633	23990	40
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824SI [†]	60
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506SI [†]	40
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147SI	40
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917SI [†]	60

- 111 994 Spektren aus insgesamt 2284 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 112 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 74 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 72 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Prasteron	AP11040002P	2
Audor Pharma	Prasteron	10050051/1P	1
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC17003-MD	2
Caelo	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Caelo	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Caelo	Prasteron	16I02-B02-326485	1
Caelo	Prasteron	16I02-B02-326485	2
Caelo	Prasteron	1412028-01	1
EuRho	Prasteron	1311002-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prasteron	1203010-01	1
Euro OTC	Prasteron	2081302	1
Euro OTC	Prasteron	9215-4/09	1
Euro OTC	Prasteron	XPC0263	1
Euro OTC	Prasteron	1401040-01	1
Euro OTC	Prasteron	26031506	1
Euro OTC	Prasteron	30041509	1
Euro OTC	Prasteron	4091511	1
Euro OTC	Prasteron	1602018-01	3
Euro OTC	Prasteron	DHEA150801-1	1
Euro OTC	Prasteron	1702025-01	5
Euro OTC	Prasteron	1412028	1
Euro OTC	Prasteron	ZDHAC18002	1
Euro OTC	Prasteron	1809010-01	1
Euro OTC	Prasteron	23021711	1
Euro OTC	Prasteron	1805018-01	2
Euro OTC	Prasteron	1306021-01	3
Euro OTC	Prasteron	T03-04/1412028-01	1
Euro OTC	Prasteron	1702025	1
Euro OTC	Prasteron	1704012-01	1
Euro OTC	Prasteron	180901001	1
Euro OTC	Prasteron	1602018-02	2
Euro OTC	Prasteron	5101849	1
Euro OTC	Prasteron	1412028-01	4
Euro OTC	Prasteron	1506011-01	3
Euro OTC	Prasteron	18050118-01	1
Euro OTC	Prasteron	1901030-01	1
Euro OTC	Prasteron	170202501	1
Euro OTC	Prasteron	1311002-01	2
Fagron	Prasteron	12G04-N19	2
Fagron	Prasteron	12C26-N09	1
Fagron	Prasteron	19061304	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287177	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293606	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293602	1
Fagron	Prasteron	14H12-B05-297727	2
Fagron	Prasteron	14c18b02293602	1
Fagron	Prasteron	14h12b05-297723	1
Fagron	Prasteron	DHEAA150401-1	1
Fagron	Prasteron	C04-140804 (M)	1
Fagron	Prasteron	1421-B03-300211	1
Fagron	Prasteron	15I18-B09-316798	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-322246	2
Fagron	Prasteron	16J26-B03-327602	1
Fagron	Prasteron	27071705	1
Fagron	Prasteron	16I02-B02-326485	2
Fagron	Prasteron	16L13-B01-332104	1
Fagron	Prasteron	17D11-B10-336395	1
Fagron	Prasteron	12K30-N06	3
Fagron	Prasteron	7013260004	1
Fagron	Prasteron	18C12	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-318665	2
Fagron	Prasteron	18B02-B02-345147	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02	1
Fagron	Prasteron	19G10-B02-365154	1
Fagron	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Fagron	Prasteron	18B13-B09_346424	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Fagron	Prasteron	12G04-N19	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gall Pharma	Prasteron	16/02-B02	1
Haihang	Prasteron	20130507	1
Haihang Industry	Prasteron	20130816	4
Kögl	Prasteron	1803108	1
Nachprüfung	Prasteron	120022	1
Fagron	Prasteron	14C18-Bo2-293603	1
NWM Shandong Northwest ...	Prasteron	PST151207	1
Euro OTC	Prasteron	1409004-01	4
Euro OTC	Prasteron	22021306	1
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-M	1
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	1

- 99 648 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 053 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prasteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	550	0	108 119
Typ B	0	441	79	111 994
Typ C	0	106	6	99 648

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 %)	84,8077 % (> 84,2308 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	94,6429 % (> 91,9643 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Testosteron	20,14	—
Cholesterol	24,84	—
Norethisteronacetat	39,78	—
Desoxycholsäure	47,19	—
Methylcellulose	47,22	—
Estradiolvalerat	51,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23389	23389	0,00	24,42
23868	23868	0,00	24,99
21917	21824	8,71	39,78
23865	23695	10,48	40,29
23931	23931	0,00	33,30
20703	20703	0,00	44,91
20960	20960	0,00	42,55
23893	23893	0,00	34,20
24412	23893	1,94	33,40
24430	24430	0,00	30,88
22506	22506	0,00	47,32
21824	21824	0,00	42,74
23695	23695	0,00	35,19

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednicarbat, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20196-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prednicarbat, mikronisiert	7	13	211

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20832	60	1501576
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20833	60	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20833SI	30	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21368	50	AR-15-FG-007941-02
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369	49	20131119
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369SI	33	20131119
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*
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1601058	22366SI	31	20160223*
Fagron	Prednicarbat, mi...	12D27-N04	20700	40	20120509
Fagron	Prednicarbat, mi...	12D27-N04	20700SI	48	20120509
Fagron	Prednicarbat, mi...	14A27-B02-291256	21572	60	AR-16-FG-011442-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 043 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 888 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447	60
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	192604	24901	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540	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
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447SI	30
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	192604	24901SI	26
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858SI [†]	15
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558SI	25
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703SI	28
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860SI	27
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540SI	19
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
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572SI [†]	36

- 111626 Spektren aus insgesamt 2280 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 980 Spektren von 358 *Apo-Ident*-Kunden aus 223 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 207 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446303	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308162	1
AHL	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	2
Anzag	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Apomix/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	2
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19122608	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	C0333/1111070	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	23082013A	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372411	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181404	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446302	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446305	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446304	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160500	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	17
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16987410	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087412	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087411	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1517E-03595	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014001	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014005	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1704003	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1704005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330977	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220401	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220407	27
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014006	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204075515	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	23051819	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	18
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194103	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	17
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194112	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	18
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18197115	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194117	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051603	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051604	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315606	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013805	7
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194116	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087401	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2(18194104)	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3(19051602)	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	16
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	177220407	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220410	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1922604	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	17
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372419	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	16
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383309	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX1422M	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224406	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-310847	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B-321005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1608710	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-339079	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315603	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	19
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	9
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014003	18
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	25
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315607	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	28
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181409	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322733	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	3
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	2
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	1
caesar&loretz GmbH,AHC,...	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	1
caesar&loretz,Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	1
Cealo/GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	1
Cealo/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15546306	1
Celo	Prednicarbat, mikronisiert	1687408	1
Defektur	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
E und J, 22.07.2016	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	2
EuRho	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Euro	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609011-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	13224402	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022201	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180901501	3
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	12
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	18
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	160902	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	19
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001-01	7
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	170702201	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-02	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	7
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805001-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-02	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	3
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	16
Euro Pharma/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-02	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-02	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	23
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180500501	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015001	1
Fagro/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12B20-N06	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N06	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	7061303	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13123-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13I23-N04	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	8081403	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291258	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295793	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06303466	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03308161	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-30816	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-311819	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160518P	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160314PC	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18/B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-327344	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-332958	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	4111706	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335531	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-339079	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-340570	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-341872	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	29091807	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-350264	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14B03-352560	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355727	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27b01330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9G14-N06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17c27-b01-339079	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15g10-b02-310848	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16/27-B01-332958	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14a27-b02-291256	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-No1	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	701867-0001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NU0823M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NU0823M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-309682	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295797	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J-B04-316799	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	174J04-B05-343935	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9E04-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-328270	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-01-347486	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-01-350264	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352631	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0780M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1612-B01-325758	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0555M13I23-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-310848	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-347486	11
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-330093	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191430	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-no6	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-326113	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX1925M	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-0001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-351177	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-346748	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191431	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J28-B01-330976	1
Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	1
Fargon/Phoenix 05.06.18	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	1
Fragron	Prednicarbat, mikronisiert	NV0485M	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	12B14-N02	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-n03	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13123-N04	1
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	17315607	2
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	7529666	1
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	18194103	4
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	18194116	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1220218/17220407	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	10J04-N10	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06_303465	1
Hedinger	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	2
Hedinger/ Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	1
Hepart	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
JENNE	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	2
JENNE	Prednicarbat, mikronisiert	17315603	1
Kehr	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01_347486	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	5
Newchem spa/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	1
Newchem Spa/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	2
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	1
Noweda/Apomix	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14B13-B31-291255	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06-303465	13
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180101301	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-332958	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	2
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1213608	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	9764897	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330977	1
Sanacorp, 01.03.17, 21,...	Prednicarbat, mikronisiert	1687410	1
Sino Phyto	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	1
Sonnenberg-Apotheke	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123610	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert		2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert		1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	17
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert		1

- 98 780 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 905 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 043
Typ B	0	888	0	111 626
Typ C	0	968	12	98 780

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 % (> 99,3243 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,7755 % (> 98,4694 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dexamethasonacetat	21,03	—
Dexamethason	27,65	126,26
Oxybuprocainhydrochlorid	27,84	—
Betamethasonvalerat	28,67	81,39
Methacholiniumchlorid	41,11	—
Triamcinolonacetonid	43,01	53,70
Budesonid, mikronisiert	45,95	95,41
Prednisolon Hydrogensuccinat	48,97	—
Butylhydroxytoluol	51,12	—
⋮	⋮	⋮
Erythromycin	>50	114,67
Bacitracin	>50	119,40
Prednisolon, mikronisiert	>50	129,83
Norethisteronacetat	>50	135,27
Prednison	>50	168,66
Capsaicin, natürlich	>50	224,68
Triamcinolon, mikronisiert	>50	378,21
Betamethason, mikronisiert	>50	381,08
Heparin-Natrium	>50	410,72

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22366	22366	0,00	23,36
21572	21572	0,00	27,84
21858	21858	0,00	24,61
21369	21368	1,70	22,47
20833	20832	2,09	26,41
21610	21610	0,00	21,03
20700	21572	9,25	28,75
21368	21368	0,00	22,07
20832	20832	0,00	26,42

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon Hydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20838-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolon Hydrogensuccinat	2	2	9

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Prednisolon Hydrogensuccinat	
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	20838	40
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-344778	24058	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11B05328275	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	19081502	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-305533	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-338297	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-344778	3
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	12L14-N04	1
Phönix	Prednisolon Hydrogensuccinat	13H24-N04	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15c11-B05338297	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	1

- 99748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30116 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	12	0	99 748

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	26,53	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	27,33	—
Dexamethasonacetat	39,95	—
Triamcinolonacetonid	43,94	—
Natriumedetat	46,29	—
Estriol	46,97	—
Dexamethason	50,93	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	38,27
22652	22652	0,00	37,27
22723	22652	1,02	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20773-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolon, mikronisiert	12	5	257

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Prednisolon, mikronisiert	
Hydrocortison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Prednisolon, mik. ...	154000	22435	60	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	154000	22435SI	59	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	161343	22467	60	20160601*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	161343	22467SI	44	20160601*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	15400002	22783	40	20160225
Caelo	Prednisolon, mik. ...	15400002	22783SI	40	20160225
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1212021-02	21604	60	1411270
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1212021-02	21604SI	48	1411270
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1501047-01	21849	60	AR-15-FG-015509-01
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1501047-01	21849SI	30	AR-15-FG-015509-01
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1607011	22709	40	20160818*
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1607011	22709SI	40	20160818*
Fagron	Prednisolon, mik. ...	13H07-B02-285592	21660	60	20130909
Fagron	Prednisolon, mik. ...	13H07-B02-285592	21660SI	60	20130909
Fagron	Prednisolon, mik. ...	14I10-B03-302263	22651	40	20141020
Fagron	Prednisolon, mik. ...	14I10-B03-302263	22651SI	40	20141020
Fagron	Prednisolon, mik. ...	16C15-B01-320761	22803	40	20160407
Fagron	Prednisolon, mik. ...	16C15-B01-320761	22803SI	36	20160407

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 107 673 Spektren aus insgesamt 1900 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	24602	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	20855	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21451SI	60
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467SI [†]	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846SI	38
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180SI	21
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	24602SI	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260SI	20

- 112 132 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1177 Spektren von 395 *Apo-Ident*-Kunden aus 279 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 257 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 05.03.13 ek: 14,08EUR	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	160711-01	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13343106	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	12021-03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277716	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	4
anzag	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Apomix	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	1
Apotheke Mildenau	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	3
Berkel AHK	Prednisolon, mikronisiert	13343115	1
Bomastus / Alliance Hea...	Prednisolon, mikronisiert	16134305	1
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	2
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	702020-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	11/26-N04	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196625	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20021303	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324205	12
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234205	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	2413Q02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324217	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196604	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4513U2105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1511011	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324203	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324219	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	411092-1-P	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9193501	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343113	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343116	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055102	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343104	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343114	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	19081504	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206108	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206105	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	60367086	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134305	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343032	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1613414	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134314	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17f07-b05	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277702	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727704	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277706	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727716	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196627	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277710	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16034301	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343111	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196611	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171303	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324220	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01_320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	NEPL180603	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234556	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196622	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343115	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400010	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206102	18
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134314/2120418	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324216	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134302	12
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	152006105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4712I-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	133414	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	121202102	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324207	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324204	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324221	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1250216	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400001	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134306	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17020-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277703	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	NEPL160202	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12185702	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134303	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343106	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055101	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206103	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400004	16
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134301	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134316	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196606	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400003	22
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1540003	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134310	14
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277711	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727710	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196626	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171302	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324213	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343101	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206106	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18138113	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	k04c20121219	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324205	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	15206101	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277711	2
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Caesar u. Loretz/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	16134301	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Caesar/Lorenz	Prednisolon, mikronisiert	12324204	1
Caolo- Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206103	1
Cealo/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1526108	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	2
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
EuRho/Jenne	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	2
EuRho/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	14
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110805504	4
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202101	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	32
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302263	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15400010	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	27
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202201	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-03	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104743	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	5
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	30042014B	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104701	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	16
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-02	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	26
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	14
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	13343104	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1314Q2105	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	501047-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-03	7
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202002	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15010477-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104747-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	118055-04	1
Euro/ Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
euroct/gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
euroct/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	26
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121021-01	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	10
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16134308	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202102	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021	1
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	5
europharma	Prednisolon, mikronisiert	1002001240	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	130F-N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01320761	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11G22-N08	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	4313E-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13DE15-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285590	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20131102	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302265	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20140502	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14i10-b03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01-308425	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302271	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15k03-b04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15B18-B05-294969	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-319015	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314869	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03B04314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314357	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	150528P	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	11
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1717M-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-b02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-802	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324945	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09/B07/328220	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07_328220	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B075411	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1711021A	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341575	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16e09-B07-329686	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170210	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03-345539	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-804	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18h07-b04-353326	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-353326	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17014-801-340448	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	16
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332929	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355631	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11D13-N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294969	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-353242	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12c22-N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03-345538	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348540	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03-302269	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351226	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20130203M	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14818-B05-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E13-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	613Q-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14L10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01-338573	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL151202	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302269	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11J26-N04	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B020	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170209	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355630	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NPL190306	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06-289670	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H7-B02-285590	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302266	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03_B04_314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G2B03-345538	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17g2828-b03-345539	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351225	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302265	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	12
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316420	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-319992	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	10
Fargo	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	FP01409P	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	16134308	1
Fargon/AHD	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121221-03	1
Fischar/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Fragon	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351225	1
Fragon/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Fragon/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12324216	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13E15-No6	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	4
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C-15-B02	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16134302	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16134314	1
GEHE	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	150104701	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-B01-320761	1
Gehe/Fragon	Prednisolon, mikronisiert	16E09B07328150	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1410B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14110-B03302265	1
Gehe-Fragon	Prednisolon, mikronisiert	14B18B05294966	1
Henan Lihua/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Ichthyol / Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Ichthyol gesellschaft	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277704	15
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-354523	4
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	10196626	2
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1108055-05	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206101	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134308	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-Bo1-338573	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	11j26-N04	2
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	2
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324213	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324217	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343105	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343112	2
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343111	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171306	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134315	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-Bo5-294966	1
sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	12324221	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13j28-b06-289670	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03_332930	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	18AB02	1
Sanacorp WE:01.08.2016 ...	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171301	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206101	7
Sonnenberg-Apotheke	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	23
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324226	6
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	24
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324202	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert		2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400002	17
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert		1

- 98 583 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 850 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	107 673
Typ B	0	382	0	112 132
Typ C	0	1163	14	98 583

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 % (> 99,8881 %)	98,8105 % (> 98,5556 %)

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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Betamethason, mikronisiert	22,15	196,14
Dexamethason	25,01	60,95
Cyanocobalamin	25,20	—
Triamcinolonacetonid	25,39	64,46
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	26,09	—
Methylprednisolon	35,82	—
Hydrocortisonacetat	42,17	—
Natriumedetat	45,27	—
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	54,79	—
⋮	⋮	⋮
Prednicarbat, mikronisiert	>50	71,02
Budesonid, mikronisiert	>50	86,45
Betamethasonvalerat	>50	92,24
Bacitracin	>50	100,42
Triamcinolon, mikronisiert	>50	117,06
Erythromycin	>50	117,96
Prednison	>50	128,72
Heparin-Natrium	>50	228,51
Capsaicin, natürlich	>50	266,91
Norethisteronacetat	>50	306,92

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22651	21303	5,48	41,76
20773	21303	6,08	43,45
21303	21303	0,00	37,99
21849	21849	0,00	22,38
22435	22435	0,00	27,95
21604	21604	0,00	27,30
22709	22709	0,00	26,83
21660	21449	1,42	37,54
21449	21449	0,00	36,92
22783	22435	2,33	26,09
22803	22435	3,64	27,52
22467	22467	0,00	22,15

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolonacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20089-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisolinum aceticum; Prednisoloni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolonacetat	8	5	245

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

	Art der Abgrenzung
Prednisolonacetat	
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Norethisteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon Hydrogensuccinat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	20877	40	20121112
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI	47	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	21096	40	20130812
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530	60	AR-15-FG-010480-01
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297	45	20160119*
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI	44	20160119*
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795	40	20120829
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI	49	20120829
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	24587	40	20151014

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 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.
- 108 064 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	180673	24534	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	24636	40
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448SI [†]	44
Caelo	Prednisolonacetat	180673	24534SI	80
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142SI	24
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	24636SI	40
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	24587SI [†]	40

- 112 006 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 1390 Spektren von 460 *Apo-Ident*-Kunden aus 257 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 244 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 23.05.13 ek: 5,40EUR	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
A.H.D.	Prednisolonacetat	14175514	1
Caelo	Prednisolonacetat	16248808	1
AHD 06.03.15	Prednisolonacetat	14175508	1
AHD 23.10.14 EK17,24	Prednisolonacetat	13262601	1
Alliance	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Alliance Healthcare	Prednisolonacetat	12091807	1
AllianceHealthcare	Prednisolonacetat	15055201	1
Anzag	Prednisolonacetat	13A07N07	1
Anzag	Prednisolonacetat	16246812	1
ANZAG	Prednisolonacetat	12091802	2
apo-ident	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15055201	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15398302	1
Bombastus	Prednisolonacetat	17185601	1
Caesar/Loretz,Fa.Gehe	Prednisolonacetat	14380910	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14380901	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14175509	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158003	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091802	6
Caelo	Prednisolonacetat	12091804	8
Caelo	Prednisolonacetat	6021306	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091806	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091815	2
Caelo	Prednisolonacetat	11080403	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324506	11
Caelo	Prednisolonacetat	13262601	15
Caelo	Prednisolonacetat	27051301	1
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262603	8
Caelo	Prednisolonacetat	13262606	4
Caelo	Prednisolonacetat	12324514	5
Caelo	Prednisolonacetat	5031511	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055201	8
Caelo	Prednisolonacetat	15055202	16
Caelo	Prednisolonacetat	14380302	1
Caelo	Prednisolonacetat	1480905	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380904	2
Caelo	Prednisolonacetat	15398304	6
Caelo	Prednisolonacetat	15398303	10
Caelo	Prednisolonacetat	15398306	5
Caelo	Prednisolonacetat	15398408	10
Caelo	Prednisolonacetat	15398402	12
Caelo	Prednisolonacetat	15398407	8
Caelo	Prednisolonacetat	15396304	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246803	13
Caelo	Prednisolonacetat	160701001	2
Caelo	Prednisolonacetat	165246802	1
Caelo	Prednisolonacetat	162468	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246808	11
Caelo	Prednisolonacetat	1624806	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086103	12
Caelo	Prednisolonacetat	17086102	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	17185602	12
Caelo	Prednisolonacetat	17086104	12
Caelo	Prednisolonacetat	1701041-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	13121715	1
Caelo	Prednisolonacetat	1701041-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	170861015494	1
Caelo	Prednisolonacetat	17041802	1
Caelo	Prednisolonacetat	18004401	11
Caelo	Prednisolonacetat	23051812	1
Caelo	Prednisolonacetat	21071808	1
Caelo	Prednisolonacetat	18004402	10
Caelo	Prednisolonacetat	18004403	1
Caelo	Prednisolonacetat	18004903	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067303	8
Caelo	Prednisolonacetat	18067309	15
Caelo	Prednisolonacetat	18398303	1
Caelo	Prednisolonacetat	26011905	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067317	7
Caelo	Prednisolonacetat	1867314	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067325	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158002	1
Caelo	Prednisolonacetat	80673201	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055203	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246806	7
Caelo	Prednisolonacetat	1475509	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185601	18
Caelo	Prednisolonacetat	16246805	1
Caelo	Prednisolonacetat	1234506	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398307	10
Caelo	Prednisolonacetat	17086106	2
Caelo	Prednisolonacetat	18067314	3
Caelo	Prednisolonacetat	13262609	3
Caelo	Prednisolonacetat	14380910	10
Caelo	Prednisolonacetat	313I-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	11L21-N03	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091813	1
Caelo	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	20160727Ma1	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067309-P20180115Ma	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398401	9
Caelo	Prednisolonacetat	18067324	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175512	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185604	3
Caelo	Prednisolonacetat	12324503	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067302	12
Caelo	Prednisolonacetat	18067310	7
Caelo	Prednisolonacetat	717Q-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091807	5
Caelo	Prednisolonacetat	12324504	6
Caelo	Prednisolonacetat	12091808	4
Caelo	Prednisolonacetat	1616I-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175514	7
Caelo	Prednisolonacetat	16246807	10
Caelo	Prednisolonacetat	171856010	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246802	9
Caelo	Prednisolonacetat	12L05-N01	1
Caelo	Prednisolonacetat	13343112	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175509	8
Caelo	Prednisolonacetat	1512020-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	16246812	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	18067320	3
Caelo	Prednisolonacetat	16246809	1
Caelo	Prednisolonacetat	15B03B05302564	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324508	9
Caelo	Prednisolonacetat	14380903	2
Caelo	Prednisolonacetat	151202001	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246811	5
Caelo	Prednisolonacetat	170104101	2
Fagron	Prednisolonacetat	1805009-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262602	8
Caelo	Prednisolonacetat	14175513	10
Caelo	Prednisolonacetat	4313A-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-01	2
Caelo	Prednisolonacetat	14380909	14
Caelo	Prednisolonacetat	15344002	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246801	15
Caelo	Prednisolonacetat	17086105	9
Caelo	Prednisolonacetat	14380902	13
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398302	12
Caelo	Prednisolonacetat	1607010-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	16246804	10
Caelo	Prednisolonacetat	1805009-01	2
Caelo	Prednisolonacetat	180673025724	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091803	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091810	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324509	2
Caelo	Prednisolonacetat	14175508	14
Caelo	Prednisolonacetat	14380901	14
Caelo	Prednisolonacetat	15055206	9
Caelo	Prednisolonacetat	14380905	16
Caelo	Prednisolonacetat	1624801	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185603	16
Caelo	Prednisolonacetat	17086101	12
Caelo	Prednisolonacetat	32304015	1
Caelo	Prednisolonacetat	162446808	1
Caelo	Prednisolonacetat	180500903	1
Caelo	Prednisolonacetat	1805009-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067307	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067314	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067310	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067317	2
Caesar & Loretz GmbH, P...	Prednisolonacetat	17185601	1
caesar&loretz	Prednisolonacetat	14380909	1
Caesar&Loretz GmbH	Prednisolonacetat	15396408	1
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Prednisolonacetat	17086103	2
Caesar&loretz,AHC,29.08...	Prednisolonacetat	15398306	1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	13262606	1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	14175513	1
caesar&loretz,Phönix	Prednisolonacetat	15055202	2
Caesar&Loretz,Phönix,08...	Prednisolonacetat	15398302	1
Caesar&LoretzGmbH,11,03...	Prednisolonacetat	16246803	1
Cealo	Prednisolonacetat	14175513	1
Delta	Prednisolonacetat	17086103	1
Delta	Prednisolonacetat	17185602	1
Delta	Prednisolonacetat	18067314	1
Eurho	Prednisolonacetat	1701041-01	2
EuRho	Prednisolonacetat	1306040-03	1
EuRho	Prednisolonacetat	1512020-01	1
EuRho	Prednisolonacetat	1701041-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Prednisolonacetat	1701041-01	1
EuRho	Prednisolonacetat	170104102	1
EuRho	Prednisolonacetat	1406014-02	1
EuRho	Prednisolonacetat	1805009-01	2
EuRho	Prednisolonacetat	1805009-02	1
EuRho/Noweda	Prednisolonacetat	18004401	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-10	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	711212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2413Q02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-01	15
Euro OTC	Prednisolonacetat	13262606	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-02	12
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103601	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-02	31
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020-01	31
Euro OTC	Prednisolonacetat	161005PA	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104101	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	18004403	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	170413PA/1607010-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-01	26
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-02	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-01	21
Euro OTC	Prednisolonacetat	1460614-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07D20161003M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-1	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-02	14
Euro OTC	Prednisolonacetat	130604002	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406012-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-01	19
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07A20140304M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-02	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-01	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-02	10
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-01	25
Euro OTC	Prednisolonacetat	2(1903031-01)	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	514U2106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1203028-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18067320	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-02	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	18067302	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-01	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	289295	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103602	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	160701001	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	5012I-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2714U-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2215I-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-03	4
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031-01	6
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-01	82
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-01	1
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Euroo/Gehe	Prednisolonacetat	1501036-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	200540	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104102	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-03	1
Fagron	Prednisolonacetat	12h14-n07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	4
Fagron	Prednisolonacetat	11I09N-08	1
Fagron	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Fagron	Prednisolonacetat	12G25-N05	5
Fagron	Prednisolonacetat	11A31-N03	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Fagron	Prednisolonacetat	113Q-02106	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10-N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L05-N01	5
Fagron	Prednisolonacetat	12324502	1
Fagron	Prednisolonacetat	13a07n07	1
Fagron	Prednisolonacetat	13A07-N07	7
Fagron	Prednisolonacetat	6082013D	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10/N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286915	2
Fagron	Prednisolonacetat	13262605	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289495	3
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B04-286905	1
Fagron	Prednisolonacetat	12k20-b04293971	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	4
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293970	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-302562	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04B03299295	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-308582	3
Fagron	Prednisolonacetat	15803-B05	1
Fagron	Prednisolonacetat	15b03-b05-302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-321001	2
Fagron	Prednisolonacetat	15B03B05302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-331154	3
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-327929	1
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-323268	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05	1
Fagron	Prednisolonacetat	5444	1
Fagron	Prednisolonacetat	1523-B04	1
Fagron	Prednisolonacetat	17189601	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-340335	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-341793	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-341793	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03_B05_302564	2
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	1
Fagron	Prednisolonacetat	13D03-N06	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334702	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-299293	2
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289494	2
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293971	3
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334688	1
Fagron	Prednisolonacetat	15i23-b04-336299	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-336299	1
Fagron	Prednisolonacetat	180713a	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07A20130903M	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302564	13
Fagron	Prednisolonacetat	15398401	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07D20150105M	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B4-334688	1
Fagron	Prednisolonacetat	115B03-B05-308582	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-317179	1
Fagron	Prednisolonacetat	1607010-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-334702	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302566	1
Fargo	Prednisolonacetat	12025-N05	1
Fargon	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
Fiebig	Prednisolonacetat	18067307	1
Fiebig	Prednisolonacetat	18067317	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	16246812	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	17086103	1
Fragron	Prednisolonacetat	K07A20131101M	1
Gehe	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	13262609	1
Gehe	Prednisolonacetat	16246806	2
Gehe	Prednisolonacetat	16246803	2
GEHE	Prednisolonacetat	16246807	1
GEHE	Prednisolonacetat	17185601	1
GEHE	Prednisolonacetat	18067302	1
GEHE 03.07.2014	Prednisolonacetat	13262605	1
Bombastus	Prednisolonacetat	2255	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086103/1110917	1
Gehe/EuRo	Prednisolonacetat	1701041-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	190303101	1
Henan Lihua Pharmaceuti...	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Kehr	Prednisolonacetat	1406014-01	1
L12/Apomix	Prednisolonacetat	16246804	1
L30	Prednisolonacetat	18004402	1
L30	Prednisolonacetat	18067303	1
Lihua Pharm	Prednisolonacetat	K07A20140302M	1
Lihua Pharma	Prednisolonacetat	1406014-01	1
noweda	Prednisolonacetat	14175513	1
Noweda	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Noweda	Prednisolonacetat	12324506	1
Noweda	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Noweda	Prednisolonacetat	15055202	1
Noweda	Prednisolonacetat	15398303	1
Noweda	Prednisolonacetat	K07D20150105M	1
Noweda	Prednisolonacetat	1523-B04-334688	1
Noweda	Prednisolonacetat	17010410203707556	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-02	2
Noweda 18.05.2015	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	1
Noweda/EuRo	Prednisolonacetat	1607010-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2507212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	151202001	1
Phoenix	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Phoenix	Prednisolonacetat	14380905	1
Fagron	Prednisolonacetat	200540-0013	1
phönix	Prednisolonacetat	1512020-01	1
phönix	Prednisolonacetat	14380902	2
phönix	Prednisolonacetat	14380910	1
phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
phönix	Prednisolonacetat	15398402	1
phönix	Prednisolonacetat	1438910	1
phönix	Prednisolonacetat	16246803	3
phönix	Prednisolonacetat	16246806	1
phönix	Prednisolonacetat	16246807	1
Phönix	Prednisolonacetat	11158008	1
Phönix	Prednisolonacetat	1209028-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Prednisolonacetat	12324506	1
Phönix	Prednisolonacetat	13262605	2
Phönix	Prednisolonacetat	16246804	1
Phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
Phönix	Prednisolonacetat	17185602	1
Phönix	Prednisolonacetat	18067303	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067307	9
Caelo	Prednisolonacetat	18067308	1
Phönix W.E:17.03.18 E...	Prednisolonacetat	17185601	1
Phönix WE:10.02.2017 E...	Prednisolonacetat	16246806	1
sanacorp	Prednisolonacetat	14380909	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	12091808	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15055206	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15398408	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17086104	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185601	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15123-B04-341793	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185602	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15123-B04-334688	2
Sanacorp	Prednisolonacetat	18067303	2
Caelo	Prednisolonacetat	32304	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324505	16
Caelo	Prednisolonacetat	16/AKD2	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067301	2
Symbiotica Spec./Phönix	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Symbiotika/Anzag	Prednisolonacetat	1306040-01	1
VDL;7,15EUR, 21:06:14	Prednisolonacetat	13262602	1
Wolf-Apotheke	Prednisolonacetat	14380911	1
	Prednisolonacetat	15398303	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	11
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	7
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	11
Caesar&lorenz,Phoenix,2...	Prednisolonacetat		1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	2
Euro OTC	Prednisolonacetat		1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	4
Fagron	Prednisolonacetat		1
Caelo	Prednisolonacetat		2

- 98 370 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 877 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 064
Typ B	0	508	0	112 006
Typ C	0	1362	28	98 370

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 % (> 99,8881 %)	97,9856 % (> 97,7698 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednison	29,14	—
Cyanocobalamin	49,84	—
Magnesiumcitrat	51,86	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21096	22297	3,65	37,40
21450	22297	5,58	33,61
21448	21530	3,60	35,95
20784	22297	5,09	39,88
20877	22297	4,34	37,98
21530	21530	0,00	35,73
22297	22297	0,00	35,48
20795	21530	4,86	36,43
24587	22297	8,65	34,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20212-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	5	2	52

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Prednisolondihyd...	16174715	23271	40	20160930
Fagron	Prednisolondihyd...	14E07-B06-295251	21571	60	20140623
Fagron	Prednisolondihyd...	18D23-B08-351348	24293	40	1812421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	181940	24905	40
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03-328918	23270	40
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	21413	60

- 112374 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 108 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alte Apotheke	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27B09-318738	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174701	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174710	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	18024602	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	18024604	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	18194006	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	19129302	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	17077502	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	17077508	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	19129304	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	15199603	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	18194001	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	14196602	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174702	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174706	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	18194011	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	15199602	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	19129306	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha...	18194006	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11C18-N11	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	12H30-N08	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13A10-N04	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13C26N06	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13H19N04	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295253	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09-303014	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	NU1356	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-313610	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-312722	5
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-318738	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-322162	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13/27-N01	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14g30-b09-303014	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15k27-b09-318738	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	17/27-b03-342560	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-322163	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	17B08-B05-337466	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	17I27-B03-345405	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	17I27-B03	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11K11-N11	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15F29-B11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	17B08B05337466	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15f29-b11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09-303012	6
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-317180	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-326263	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03-328918	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27B09-326263	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16/14-B03-328169	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13I27-N01	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	17I27-B03-344246	1
Newchem spa	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-313610	2
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha...	17I27-B03-344246	1
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha...	17I27-B03-345405	6
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha...	17I27-B03-342560	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295251	3

- 99 652 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 071 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	236	4	108 429
Typ B	0	140	0	112 374
Typ C	0	107	1	99 652

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 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,0741 % (> 96,2963 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cyanocobalamin	18,97	—
Methylprednisolon	22,88	—
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	30,49	—
Bacitracin	31,61	—
Dexamethason	36,13	—
Magnesiumcitrat	41,41	—
Estriol	42,79	—
Prednisolonacetat	44,84	—
Prednison	46,26	—
Dexamethasonacetat	46,36	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	47,31	—
Prednisolon, mikronisiert	48,07	—
L-Glutathion	49,22	—
Minoxidil	50,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20923	21412	8,26	34,48
21412	21412	0,00	30,02
21571	21412	8,56	42,76
23271	21412	10,56	44,84
24293	24293	0,00	18,97

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednison**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20002-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prednison	6	3	37

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Prednison	
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Prednison	192455	24895	40	31102019*
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616	60	1605276
Euro OTC	Prednison	1604051	22557	40	20160523*
Euro OTC	Prednison	1604051	22557SI	40	20160523*
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	21573	60	20131223
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227	40	20161221

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 369 Spektren von 10 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednison	171665	23341	20
Caelo	Prednison	17166504	23578	30
Euro OTC	Prednison	1702008	23179	40
Caelo	Prednison	12232716	21408SI [†]	60
Caelo	Prednison	12232716	21409SI [†]	60
Caelo	Prednison	171665	23341SI	30
Caelo	Prednison	17166504	23578SI	30
Caelo	Prednison	192455	24895SI [†]	40
Euro OTC	Prednison	1702008	23179SI	29
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227SI [†]	30

- 112145 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 56 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	204312107	1
Caelo	Prednison	10037817	1
Caelo	Prednison	28021403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	28021401	1
Caelo	Prednison	12232712	1
Caelo	Prednison	12232714	1
Caelo	Prednison	15218607	1
Caelo	Prednison	15218606	4
Caelo	Prednison	13262304	3
Caelo	Prednison	16277206	1
Caelo	Prednison	16277201	1
Caelo	Prednison	17166502	2
Caelo	Prednison	17166507	3
Caelo	Prednison	17166504	1
Caelo	Prednison	12232713	1
Caelo	Prednison	17166501	1
Caelo	Prednison	2114Q2107	1
Caelo	Prednison	15218602	4
Caelo	Prednison	5087	1
Caelo	Prednison	12232705	3
Caelo	Prednison	10037826	1
Euro OTC	Prednison	1501043-03	3
Euro OTC	Prednison	150043-03	1
Euro OTC	Prednison	1501043-02	1
Euro OTC	Prednison	1702008-01	1
Euro OTC	Prednison	1604051-01	1
Fagron	Prednison	21021401	1
Fagron	Prednison	16H04-B04-334368	1
Fagron	Prednison	12E02-N10	1
Fagron	Prednison	12E02-N01	1
Fagron	Prednison	13C13-N08	1
Fagron	Prednison	15218608	1
Gehe	Prednison	12L14-M03	1
Gehe	Prednison	13C13-N08	1
Gehe	Prednison	12232714	1
Caelo	Prednison	12177604	1
Phönix	Prednison	11D08-N05	1
Euro OTC	Prednison	1604501-01	1
sanacorp	Prednison	13262302	1
Sanacorp	Prednison	16277206	1
Euro OTC	Prednison	1401042-02	1

- 99 704 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 088 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	400	0	108 269
Typ B	0	369	0	112 145
Typ C	0	55	1	99 704

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 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 98,3740 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,2143 % (> 92,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gramicidin	20,04	—
Triamcinolon, mikronisiert	20,87	212,85
Polymyxin-B-sulfat	27,90	—
Magnesiumcitrat	30,55	—
Bacitracin	34,07	80,44
Cyanocobalamin	38,92	—
Prednisolonacetat	39,32	—
Tyrothricin	43,21	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	44,64	—
Minoxidil	49,03	—
Estradiol-Hemihydrat	49,10	—
Levothyroxin-Natrium	50,94	—
⋮	⋮	⋮
Capsaicin, natürlich	>50	74,69
Triamcinolonacetamid	>50	126,66
Prednisolon, mikronisiert	>50	150,67
Betamethasonvalerat	>50	158,97
Dexamethason	>50	163,88
Erythromycin	>50	164,62
Budesonid, mikronisiert	>50	166,41
Betamethason, mikronisiert	>50	238,35
Norethisteronacetat	>50	262,34
Prednicarbat, mikronisiert	>50	273,69
Heparin-Natrium	>50	391,21

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21573	21616	5,53	24,79
23227	24895	2,78	27,41
21616	21616	0,00	20,87
21408	24895	7,08	27,70
21409	21616	5,43	24,67
24895	24895	0,00	25,60
22557	22557	0,00	24,20

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pregnenolon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20721-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pregnenolon	6	2	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375	45	20160208*
Euro OTC	Pregnenolon	1612019	22979	40	20170131*
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355	45	9338
Fagron	Pregnenolon	18L27-B02-357840	24704	40	20190220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 399 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	1606028	22706	40
Euro OTC	Pregnenolon	1709017	23696	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201	2
Audor Pharma	Pregnenolon	AP10L10-M01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP1109007-01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-150801(M)P	3
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-160801(M)P	2
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201(M)P	3
Euro OTC	Pregnenolon	1606028-01	10
Euro OTC	Pregnenolon	1602001-01	1
Euro OTC	Pregnenolon	1612019-01	51
Fagron	Pregnenolon	14B18-B04-291917	1
Fagron	Pregnenolon	16L29-B02331611	1
gehe	Pregnenolon	Apc07160801	1
Haihang Industry	Pregnenolon	20140329	1
Koisser	Pregnenolon	ZH-130802	1
Koisser Pharma	Pregnenolon	ZH-131001	1
KS Pharma	Pregnenolon	ZH-111119	1
NWM CHina	Pregnenolon	PR150329	1
NWM Shandong Northwest ...	Pregnenolon	PRN151219	1
Euro OTC	Pregnenolon	1402025-01	1
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	1

- 99 675 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 399
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	85	0	99 675

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Norethisteronacetat	24,47	—
Budesonid, mikronisiert	36,98	—
Progesteron, mikronisiert	38,01	158,36
Cholesterol	43,11	—
Wollwachsalkohole	43,29	—
Testosteronpropionat	46,33	257,02
Testosteron	46,64	—
Prasteron	46,88	—
⋮	⋮	⋮
Estriol	>50	82,54
Spironolacton	>50	214,89
Alfatradiol	>50	301,20
Chininhydrochlorid	>50	339,27
Chininsulfat	>50	541,74

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22375	22375	0,00	26,79
20721	20721	0,00	26,61
24704	22375	6,85	32,31
22979	22979	0,00	27,90
21679	21679	0,00	24,47
22355	22355	0,00	32,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prilocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21048-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Prilocainhydrochlorid	3	1	13

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Prilocainhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Prilocainhydroch...	15230305	21926	60	20150723
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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250	40
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926SI [†]	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250SI	33
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800SI [†]	60

- 112 321 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prilocainhydrochlorid	14A03-B34-290281	1
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230304	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I032-N03	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02_332956	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05-340539	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02332956	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02-332956	2
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02325756	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15E15-B04-307730	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02-319234	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17Ho2Bo5348769	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	1
GEHE 02.05.2013	Prilocainhydrochlorid		1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 99 745 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 112 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	191	2	112 321
Typ C	0	15	0	99 745

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 %)	98,9637 % (> 97,4093 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Griseofulvin	33,84	—
Glycin	48,78	—
Amfetaminsulfat	49,01	—
Doxylaminhydrogensuccinat	50,68	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	38,17
21050	21048	1,15	38,76
21800	21800	0,00	39,36
21926	21800	2,64	42,40

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Procainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20042-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Procainhydrochlorid	5	4	59

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Procainhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Euro OTC	Procainhydrochlo...	1601014	22306	60	20160203*
Fagron	Procainhydrochlo...	13F12-B40-301798	22260	60	20141210
Fagron	Procainhydrochlo...	15J27-B10-322937	23379	40	20151113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 110 Spektren von 77 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-01	8
Alliance Health 09.09.2...	Procainhydrochlorid	1104012-05	1
Anzag	Procainhydrochlorid	60998058	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159723	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159729	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370204	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370203	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370206	1
Caelo	Procainhydrochlorid	12177801	5
Caelo	Procainhydrochlorid	10159721	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370215	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370219	1
Caelo	Procainhydrochlorid	131099903	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109908	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	13109915	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109916	2
Caelo	Procainhydrochlorid	7011506	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164408	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006902	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006912	3
Caelo	Procainhydrochlorid	15006909	1
Caelo	Procainhydrochlorid	16137812	3
Caelo	Procainhydrochlorid	16173906	1
Caelo	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17167504	1
Caelo	Procainhydrochlorid	18041806	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17343311	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164413	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006913	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370216	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13/09-N08	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13F12-B40-302510	1
Caelo	Procainhydrochlorid	60998127	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13130-N06	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109905	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17167505	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	14164413	1
China Medica	Procainhydrochlorid	13109911	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-02	11
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-01	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	200644	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-03	3
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-05	4
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-04	3
Euro OTC	Procainhydrochlorid	5127	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-01	4
Fagron	Procainhydrochlorid	13/30-N06	1
Fagron	Procainhydrochlorid	15006906	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13I09-N08	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40	1
Fagron	Procainhydrochlorid	1651212	1
Fagron	Procainhydrochlorid	12I10-N07	1
Fagron	Procainhydrochlorid	10H11-N25	1
Gatt-Koller / Phoenix	Procainhydrochlorid	4428/10122714	2
Herstellung	Procainhydrochlorid	12177801	1
Koisser	Procainhydrochlorid	11370218	1
Noweda	Procainhydrochlorid	1309N08	1
Noweda	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164409	1
Phönix 08.01.2014	Procainhydrochlorid	1104012-03	1
Phönix Gotha	Procainhydrochlorid	190311	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Procainhydrochlorid	39/12	1
VEB Jenapharmn	Procainhydrochlorid	1011989	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	3

- 99 650 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 065 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 389
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	107	3	99 650

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 % (> 99,8881 %)	97,2727 % (> 94,5455 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ipratropiumbromid	46,01	–
Dexamethasonacetat	55,31	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu 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	51,47
22247	21785	5,27	55,67
22260	21785	4,84	55,47
22306	22306	0,00	52,93
23379	22306	1,51	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Progesteron, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20024-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Progesteron, mikronisiert	11	26	313

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Progesteron, mik...	15319601	22831	40	20151014
Caelo	Progesteron, mik...	17060903	23249	40	20170315
Euro OTC	Progesteron, mik...	1111053-01	20718	30	20120119
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506033	21868	60	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506033	21868SI	30	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506034	21870	60	0000010483
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...	1601009	22301SI	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
Fagron	Progesteron, mik...	16A20-B02-319103	22830SI	40	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 034 Spektren aus insgesamt 1901 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	191287	24750	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732	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
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023	24765	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905022	24790	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	22831SI [†]	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	23249SI [†]	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329SI	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838SI	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844SI	23
Caelo	Progesteron, mikronisiert	191287	24750SI	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
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536SI	28
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541SI	25
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732SI	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023	24765SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905022	24790SI	40

- 110 301 Spektren aus insgesamt 2261 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1598 Spektren von 239 *Apo-Ident*-Kunden aus 334 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 312 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR	Progesteron, mikronisiert	1304014-01	1
AHD	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	1
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15i11-b05-315224	1
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	2
Alliance Healthcare	Progesteron, mikronisiert	1206024-02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348402	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	13K28-B01-293478	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	2515A-03235	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04-300921	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	3
ANZAG	Progesteron, mikronisiert	12195907	2
Anzag 07.04.2016	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-141212P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150311P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-170828P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120708P	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120613P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201P	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
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	AP0C01-1700828P	2
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-171101P	31
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-180128	10
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-180610P	10
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-181003P	12
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-120708P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-151114P	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177221	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195928	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149903	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177207	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195905	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177219	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195907	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195906	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195913	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195920	8
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195914	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195926	19
Caelo	Progesteron, mikronisiert	C01-120613	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	130404002	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	27121303	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195828	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155927	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	7101401	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-3002016	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319603	42
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-313598	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15C31-808	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	4814A-03235	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319608	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103613	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16015B14-315279	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103606	11
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9031705	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103604	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319619	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060901	41
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149906	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060907	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149907	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149904	9
Caelo	Progesteron, mikronisiert	B03333671	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1719907	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1760911	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17277801	22
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060905	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18098801	25
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348409	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060909	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319620	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348401	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060904	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18f22-B04-354899	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103601	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	160100902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	4817Q-03235	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155929	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155928	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253911	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124919	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1706093	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195912	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	258/61	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319618	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195924	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155902	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253915	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319607	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160708	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13HI01-N03	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103605	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16D13-B04	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103603	11
Caelo	Progesteron, mikronisiert	161036303	9
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103609	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155921	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348404	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263804	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	140100201	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124910	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103602	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1721bo3342134	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	16
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348407	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195408	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	2006500002	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103610	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19051502	1
Caeolo/Gehe	Progesteron, mikronisiert	17060903	2
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17348405	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17348409	1
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	15124919	1
Caesar&Lorenz	Progesteron, mikronisiert	16103605	1
Caesar/Noweda	Progesteron, mikronisiert	12195912	1
Cealo/Noweda	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Changzhou Jiaerke Pharma	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
China Medica	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Ebert-Jacobi	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1
EuRho	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	1
Euro	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033-01	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-111218	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-130301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-02	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	7406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-1	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1411043-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1502030-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001-01	44
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038-01	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170138-01	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038-02	33
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170103802	9
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028-01	62
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1704012-01	8
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012-01	99
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1706009-01	9
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	7
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	18041816	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-02	10
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020-01	54
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017-01	54
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	180901701	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033-01	64
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022-01	31
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5102	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12195924	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1206024-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301M	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140602202	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	27061713	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170502801	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008_01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1211004-01	5
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-01	9
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	130404001	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301(M)	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503033-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409019-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160100901	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1403019-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5104	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	3
Euro/ Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-131116(M)	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503012-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	21
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	43
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160501303	2
Europh-Jenne	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05-N06	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1910213235	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12G05-N17	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N07	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	6
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-130301	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K-B30-288261	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1311-N11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288261	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10B0129347	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-B01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-b01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13h01-n03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293477	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B293479	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140207	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14L15-B05-302292	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-309790	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT150201	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-Bo4-304838	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308439	7
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140413	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-B04-304837	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314842	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-313599	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140503	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-315224	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321375	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-805	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511B05-315224	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325279	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325755	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-313598	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g115-b04-325136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15B04-325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328303	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325136	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-0004	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333672	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332060	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15B03333671	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339655	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B-332061	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341517	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-342135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-343284	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	ApC01-180128P	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04-344773	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-347484	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351435	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-354900	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-355395	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14022-B04-293476	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332505	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13/11-N11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308796	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-302060	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-170814	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13k28-b30-288261	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16129b03332060	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346701	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04_300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	6
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20170427Ma6	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	intern20180619Ma3	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04353582-P201	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-341520	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-314842	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342135	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288262	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321373	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-318667	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	5013I-03235	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-321375	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16D13-B04-323636	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16111-B04-314184	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-353582	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321374	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-318667	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339651	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346702	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-352735	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160705	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22_B04_354899	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04-326487	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1-111218	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17d25-b06	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13b08-n01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12k05-n07	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	160A20-B02-321373	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-32579	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341518	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18806-B10-349153	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-Bo4	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	375779	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-326487	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-341518	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1721B03342134	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351145	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-354899	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360449	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11B04300920	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-Bo6-308796	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31B06308439	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-316105	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	2
Fiebig	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03	1
Fiebig	Progesteron, mikronisiert	17060909	1
Fragon	Progesteron, mikronisiert	13A02-N02	1
fragon	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-02	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
keine Angabe	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	1
Klenk	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Kögl	Progesteron, mikronisiert	1802398	1
L12	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
L12	Progesteron, mikronisiert	17060909	2
L30	Progesteron, mikronisiert	17060910	1
L30	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-300216	7
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	141104301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	HTT160102	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	co1-111218(M)	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
PHOENIX am 18.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Phoenix 09.12.14	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	1
Phoenix 28.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
Phoenix/Cealo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341517	1
phönix	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04-326487	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	15319604	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060911	2
sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195914	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195928	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13155902	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	3
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	1809017-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253929	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319602	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195429	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342134	1
VDL;07.11.14;39,95 euro	Progesteron, mikronisiert	13155921	1
	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert		2
Fagron	Progesteron, mikronisiert		2
	Progesteron, mikronisiert	14253906	1
Vdl 28.04.14;Preis 39,95	Progesteron, mikronisiert		1

- 98 162 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 795 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 034
Typ B	0	2213	0	110 301
Typ C	0	1593	5	98 162

Die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 99,0551 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,7289 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,6871 % (> 99,4994 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Testosteronpropionat	13,21	45,49
Budesonid, mikronisiert	40,33	–
Spironolacton	42,48	35,74
Norethisteronacetat	43,63	–
Finasterid (Form III)	48,24	–
Estradiolvalerat	48,92	–
Kolophonium	49,74	–
⋮	⋮	⋮
Estriol	>50	75,21
Pregnenolon	>50	132,64
Alfatradiol	>50	183,26
Chininhydrochlorid	>50	338,14
Chininsulfat	>50	423,98

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22830	21907	2,28	23,15
22525	22525	0,00	19,72
22301	22301	0,00	15,87
22226	22226	0,00	13,21
22831	22301	2,66	18,83
21907	21907	0,00	17,49
21870	21870	0,00	15,03
22303	22303	0,00	14,47
21868	21868	0,00	14,06
23249	22303	3,07	17,40
20718	22303	2,62	15,48

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Promethazinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20208-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Promethazinhydrochlorid	2	2	4

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Promethazinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 569 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben 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.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	23248	40
Caelo	Promethazinhydrochlorid	170586	23324	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	11352305	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	19051805	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119211	1

- 99756 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30122 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 569
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	4	0	99 756

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methadonhydrochlorid	51,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	2,49	66,24
22628	22628	0,00	68,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propranololhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20954-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Propranololhydrochlorid	4	3	106

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21396	60	20130116
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21410	60	20130116
Caelo	Propranololhydro...	15283302	22590	40	20150929
Fagron	Propranololhydro...	13I13-N04	20954	40	1402307
Fagron	Propranololhydro...	15F16-B02-312979	22591	40	20150630

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Propranololhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propranololhydrochlorid	171722	23650	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330	23836	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	192472	24878	40

- 112394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 437 Spektren von 227 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/O. Geilenkirchen	Propranololhydrochlorid	15422502	1
AHD	Propranololhydrochlorid	15422501	1
AHD	Propranololhydrochlorid	941895	1
AHD	Propranololhydrochlorid	17172204	2
AHD	Propranololhydrochlorid	17333001	1
AHD	Propranololhydrochlorid	17333006	1
AHD	Propranololhydrochlorid	18179402	3
Alliance health	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	1
allianz	Propranololhydrochlorid	15283302	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-345013	3
Audor Pharma	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370709	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13I13N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379804	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082404	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082405	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283301	11
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422502	14
Caelo	Propranololhydrochlorid	154225	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15k11-B01	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	150082405	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172203	13
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138306	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172204	9
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172205	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333001	14
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333005	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1733301	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333006	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-342731	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179402	18
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179403	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379809	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propranololhydrochlorid	1712203	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370710	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082401	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422505	7
Caelo	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138304	11
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330015654	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	M141203	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1712204	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	m130104	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370703	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422501	11
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379807	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	1542251	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138302	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-347251	2
Caelo/Noweda	Propranololhydrochlorid	15283302	1
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179402	4
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179403	1
Caesar u Loretz	Propranololhydrochlorid	13379807	1
Calo/AHD	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Changzhou Yabang Pharma...	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	15K11B01-320607	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	16138304	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	31101201	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12A27-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20250711-8	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	402310015	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	11I19-N09	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	1313-N04	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRRII	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	9CMK6AA71374	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	10
Fagron	Propranololhydrochlorid	4071401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	28051508	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15_B40-297021	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-Bo1-316401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	10L20N08	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	14
Fagron	Propranololhydrochlorid	M141203	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-16401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18041807	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-350048	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-347251	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-357778	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-b03-350048	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	13113-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16138302	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-342731	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11_B01_322717	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRII	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K-22-B03-345013	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	5101	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	9L09-N06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09333442	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-297021	6
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	12
Fagron	Propranololhydrochlorid	M170602	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-333442	9
Fagron	Propranololhydrochlorid	17k22-b03-347251	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3913M-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	3112U-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	13J13-N04	3
Fargon	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	1
Fargon	Propranololhydrochlorid	M140808	1
fragon/AHD	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	1
Gehe	Propranololhydrochlorid	16E09-B09	1
GEHE	Propranololhydrochlorid	18179405	1
Gehe Kassel 26.06.2015	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11D01-N11	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	8
Gutenberg-Apotheke	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J0512011	1
Inresa 22.09.15	Propranololhydrochlorid	3043PRRII	1
Jenne	Propranololhydrochlorid	17333001	1
JENNE	Propranololhydrochlorid	17333001	1
L12	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
L12	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-350048	1
L12	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	1
L30	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Propranololhydrochlorid	4012013	1
Noweda/Apomix	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	700556-0001	1
Phoenix/Fargron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	2
phönix	Propranololhydrochlorid	2/AKD3	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09b09326637	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09-b09	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	15k11-b01-322717	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	17172203	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16B02312979	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-30048	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	16138304	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	12a27-n04	1
WE:Phönix 12.08.2016	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	7
Fagron	Propranololhydrochlorid		1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	4
Gehe	Propranololhydrochlorid		1
Noweda	Propranololhydrochlorid		1

- 99 323 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 008 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	393	44	99 323

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 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	89,9314 % (> 89,2449 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propранolhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Naphazolin nitrat	50,77	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propранolhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	55,32
21396	20954	2,20	51,27
21410	20954	16,70	57,45
22590	20954	7,31	58,37
22591	20954	14,82	50,77

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20981-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas; Propylum parahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Propyl-4-hydroxybenzoat	4	1	54

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Propyl-4-hydroxybenzoat	
Methyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	171970	23675	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 156 Spektren von 109 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 54 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359009	1
Anzag	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735223	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3041408	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100208	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13051504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1108211931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102624	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102611	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102609	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373524	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	82792159	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100217	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100218	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365011	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100219	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246501	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359019	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246502	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16359006	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259505	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	12
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11121709	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343108	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343110	4
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	22
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	19073203	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	4
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359006	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343101	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1913I-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373518	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365006	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15276514	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343105	1
Caesar & Loretz GmbH	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caesar/Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	3710M-01931	2
Euro OTC	Propyl-4-hydroxybenzoat	2509025	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	610M-01931	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	12B13-N04	1
Gatt-Koller	Propyl-4-hydroxybenzoat	1800302	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Propyl-4-hydroxybenzoat	5080/11130214	1
Gehe 5.3.14	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365012	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	290114PML03	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	221014PAS01	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	1
Phoenix	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
PHOENIX 10.03.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Phönix	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343108	1
Phönix 14.01.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	AKD3	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Propyl-4-hydroxybenzoat	84/11	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	3

- 99 604 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 072 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	152	4	99 604

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,4359 % (> 95,5128 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chlorocresol	23,80	—
Serin	32,22	—
Natriumcromoglicat	33,31	—
Levothyroxin-Natrium	33,73	—
Cholinhydrogentartrat	49,11	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20981	20981	0,00	25,78
21758	22754	7,47	24,22
22754	22754	0,00	25,76
22765	22765	0,00	25,22
24497	24497	0,00	27,07

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propyphenazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20805-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propyphenazon; Propyphenazonum

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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Propyphenazon	4	3	26

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyphenazon	15348908	23254	40
Caelo	Propyphenazon	172776	23861	40
Caelo	Propyphenazon	190190	24528	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 48 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyphenazon	12039112	1
Caelo	Propyphenazon	13332205	3
Caelo	Propyphenazon	13137104	1
Caelo	Propyphenazon	15122502	1
Caelo	Propyphenazon	15122505	1
Caelo	Propyphenazon	15348902	1
Caelo	Propyphenazon	15348904	2
Caelo	Propyphenazon	15348908	2
Caelo	Propyphenazon	15348901	1
Caelo	Propyphenazon	12039101	2
Caelo	Propyphenazon	15348913	3
Caelo	Propyphenazon	15348912	2
Caelo	Propyphenazon	17351305	1
Caelo	Propyphenazon	13036702	2
Fagron	Propyphenazon	13B12-B02-297171	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-302291	1
Fagron	Propyphenazon	17G03-B01-347588	2
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03	2
Fagron	Propyphenazon	13K-B03-319137	1
Fagron	Propyphenazon	13k20-b03-319137	1
Fargon	Propyphenazon	11H31-N07	1
Gatt-Koller	Propyphenazon	1800011	1
Gatt-Koller / Phoenix	Propyphenazon	419/02123112	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-319137	3
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-311715	3
Fagron	Propyphenazon	13K20B03319137	1
Raben-Apotheke Mildenau	Propyphenazon	12039103	1
Caelo	Propyphenazon	15122504	2
Caelo	Propyphenazon	12039103	1
Euro OTC	Propyphenazon		1
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	2

- 99 712 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 096 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	47	1	99 712

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 % (> 99,8881 %)	97,9167 % (> 91,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Doxylaminhydrogensuccinat	31,98	—
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	31,98	—
Cyproteronacetat	42,24	—
Omeprazol	42,92	—
Griseofulvin	44,95	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	45,73
21454	20805	3,59	45,50
23261	20805	6,25	46,01
23922	20805	9,39	46,70

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pyridoxal-5-phosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20830-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pyridoxal-5-phosphat	5	2	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
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 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1711030	23877	40
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030	24329	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	C041402802	1
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	20171202	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1711030-01	2
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030-02	1
Inresa Arznei	Pyridoxal-5-phosphat	13100411	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015-01	3

- 99 751 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 120 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	24	56	112 434
Typ C	0	9	0	99 751

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 % (> 99,9893 %)	30,0000 % (> 26,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	28,94	—
Ascorbinsäure	44,81	—
Magnesiumcitrat	65,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20830	20830	0,00	50,90
21097	20830	3,43	48,70
23133	23133	0,00	48,92
23276	20830	3,90	55,33
24542	24542	0,00	67,17
24833	24833	0,00	66,98

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pyridoxinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20440-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxin HCl; Pyridoxini hydrochloridum; Pyridoxini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pyridoxinhydrochlorid	6	6	33

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Pyridoxinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Pyridoxinhydroch...	162225	22770	40	20160825*
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1401044-01	21678	60	20140221
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1407009-01	21773	60	20140807
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1507012	21846	60	20150721*
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1601039	22300	60	20160203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 329 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	180287	24024	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063	22569	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1608035	22798	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014	23735	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1806022-01	24189	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1908009	24838	40

- 112 274 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11021406	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102516	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102509	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218707	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218709	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222514	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222521	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222506	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222515	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222501	5
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102510	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262306	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218702	6
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12102510	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218713	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222520	1
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
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	160803501	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	17001401	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1110001-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1206022-02	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063-01	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	1608035-01	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L13080030	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	12e02-n02	1
Farmalabor	Pyridoxinhydrochlorid	P1701531-000	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218710	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	3

- 99 686 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 092 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 329
Typ B	0	240	0	112 274
Typ C	0	73	1	99 686

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumascorbat	59,85	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,40	79,04
21678	21846	6,57	78,98
21773	21846	0,94	80,06
21846	21846	0,00	79,74
22300	22300	0,00	79,94
22770	22770	0,00	79,79

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Resorcin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20938-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Resorcin	4	1	68

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Resorcin	13293108	21471	60	AR-15-FG-006906-01
Caelo	Resorcin	161533	22632	40	20160524*
Fagron	Resorcin	12G24-N04	20938	40	1401462
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706	45	20130606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 484 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Resorcin	17H03-B11-338899	23921	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 144 Spektren von 99 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 68 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296297	2
Caelo	Resorcin	18216601	1
Caelo	Resorcin	10111210	1
Caelo	Resorcin	5052	1
Caelo	Resorcin	11309610	4
Caelo	Resorcin	19061305	1
Caelo	Resorcin	12255614	2
Caelo	Resorcin	15009502	1
Caelo	Resorcin	2041512	1
Caelo	Resorcin	13293115	2
Caelo	Resorcin	16153309	6
Caelo	Resorcin	18111703	1
Caelo	Resorcin	18130901	1
Caelo	Resorcin	18216603	2
Caelo	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Caelo	Resorcin	10218809	2
Caelo	Resorcin	16153307	1
Caelo	Resorcin	12G24-N04	2
Caelo	Resorcin	13/18-B19-291534	1
Caelo	Resorcin	206370-0003	1
Caelo	Resorcin	15009515	1
Caelo	Resorcin	15009507	6
Caelo	Resorcin	16153312	1
Caelo	Resorcin	18216611	1
Caelo	Resorcin	18015601	1
Caelo	Resorcin	18216609	1
Caelo	Resorcin	16D29-B01	1
Caelo	Resorcin	16271807	1
Caelo	Resorcin	13293103	1
Euro OTC	Resorcin	11/13-N02	1
Fagron	Resorcin	11A19-N09	1
Fagron	Resorcin	2112I-02170	1
Fagron	Resorcin	12K30-N03	4
Fagron	Resorcin	12g24-N04	1
Fagron	Resorcin	11/13-N02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	1112013A	1
Fagron	Resorcin	14/16062	1
Fagron	Resorcin	118b09291534	1
Fagron	Resorcin	14G10B06	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	14J15-B02-307749	5
Fagron	Resorcin	14J15-B02	1
Fagron	Resorcin	15K24-B02-317584	2
Fagron	Resorcin	16D29-B01-329760	3
Fagron	Resorcin	16D29-B01-332738	2
Fagron	Resorcin	17H03-B11-338899	1
Fagron	Resorcin	17H03-B11-342399	1
Fagron	Resorcin	18K20-B01-355679	1
Fagron	Resorcin	16d29b01323046	1
Fagron	Resorcin	16d29b01332738	1
Fagron	Resorcin	11L19-N19	2
Fagron	Resorcin	18B08-B05-347787	4
Fagron	Resorcin	13I18-B09	2
Fagron	Resorcin	10B01-N06	2
Fagron	Resorcin	13/18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	14/19050	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296296	6
Fagron	Resorcin	16D29-B01-323046	1
Fagron	Resorcin	12G24-N004	1
Fagron	Resorcin	13E24-N10	8
Fagron	Resorcin	13/17071	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01	1
Fargon	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Gehe	Resorcin	11L13-N02	1
Gehe	Resorcin	13E24-N10	1
L12	Resorcin	16153306	1
Caelo	Resorcin	15009511	4
Noweda	Resorcin	13E24-N10	1
Noweda	Resorcin	1318b09291533	1
Noweda	Resorcin	14G10-B06-296	1
Noweda/Fargon	Resorcin	16029-B01-329760	1
Phoenix WE: 13.07.2015	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Phoenix goettin	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Phönix Gotha	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Fagron	Resorcin	15/18082	1
Sanacorp	Resorcin	16D29-B01-323046	1
Caelo	Resorcin	11d29-n14	2
Caelo	Resorcin	13293110	1
Fagron	Resorcin	11/13-no2	1
vdl	Resorcin	12G24-N04	1
Fagron	Resorcin	12G24-N04	10
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	1

- 99 616 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 056 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 484
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	135	9	99 616

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	93,7500 % (> 91,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hydrochinon	23,63	–
Natriumcromoglicat	34,68	–
Levothyroxin-Natrium	45,99	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	60,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,52	25,47
20938	20938	0,00	32,30
21471	21471	0,00	29,19
22632	22632	0,00	28,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ribavirin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 22346-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ribavirin	2	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 584 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ribavirin	1304027-01	22346	45
Euro OTC	Ribavirin	1304027-02	23023	40

- 112 429 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 584
Typ B	0	85	0	112 429
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	32,78	–
Xylitol	33,91	–
Kaliumcitrat	50,13	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	30,89
22528	22528	0,00	25,09

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Riboflavin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20409-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Riboflavin	9	7	20

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Riboflavin	12003317	20925	40	1405155
Caelo	Riboflavin	13305203	21389	60	AR-15-FG-005686-01
Caelo	Riboflavin	14322008	22492	40	AR-16-FG-013669-01
Euro OTC	Riboflavin	1701050	23004	40	20170214*
Euro OTC	Riboflavin	1701050-01	23091	40	20170214
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20825	40	AR-15-FG-000733-01
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20914	40	20130405
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955	60	20150819
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-319026	22655	40	AR-16-FG-014466-01
Fagron	Riboflavin	17G14-B05-337885	23714	40	AR-18-FG-000141-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 229 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Riboflavin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Riboflavin	15330708	23579	40
Caelo	Riboflavin	172722	23649	40
Caelo	Riboflavin	192609	24884	40
Euro OTC	Riboflavin	1707017	23612	40
Euro OTC	Riboflavin	1801018	23880	40
Euro OTC	Riboflavin	1809004	24297	40
Euro OTC	Riboflavin	1810005	24307	40

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag/Anzag 11.09.18	Riboflavin	18B22-B01-347142	1
Caelo	Riboflavin	15330708	1
Caelo	Riboflavin	17272204	1
Caelo	Riboflavin	17G14-B05-337885	1
EuRho	Riboflavin	1810005-01	1
Euro OTC	Riboflavin	1701050-02	1
Euro OTC	Riboflavin	1707017-01	1
Euro OTC	Riboflavin	L1305039-01	1
Euro OTC	Riboflavin	L1210048-01	1
Fagron	Riboflavin	11K02-N01	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287534	1
Fagron	Riboflavin	14E01-B10-296718	1
Fagron	Riboflavin	1701050-01	1
Fagron	Riboflavin	18J10-B01-356142	1
Fagron	Riboflavin	167720-0005	1
Fagron	Riboflavin	16B18_b06_319026	1
Fagron	Riboflavin	14B03B07292071	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287533	1
Gatt-Koller	Riboflavin	1803007	1
Fagron	Riboflavin	14K03-B04-304718	1
Fagron	Riboflavin	15I09-B02-315216	1
Vdl 09.05.14;Preis 7,45	Riboflavin	13305203/15R05	1
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	2

- 99 736 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 103 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 229
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	23	1	99 736

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 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	95,8333 % (> 83,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	21,22	—
Magnesiumcitrat	22,68	—
Levothyroxin-Natrium	30,99	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	46,07	—
Riboflavinphosphat-Natrium	49,78	—
Bacitracin	50,07	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Sub-

stanz/Substanzgruppe *Riboflavin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20925	20925	0,00	27,37
21389	21389	0,00	23,62
21955	21389	5,92	25,85
22492	22492	0,00	24,55
22655	22655	0,00	24,14
23004	23004	0,00	23,00
20914	20825	4,07	24,66
20825	20825	0,00	24,74
23091	23714	8,44	23,73
23714	23714	0,00	26,38

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Riboflavinphosphat-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20948-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Riboflavinphosphat-Natrium	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	14J31-B07-300519	21707	45
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	17H03-B13-347175	24113	40

- 112 429 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	74	11	112 429
Typ C	0	0	0	99 760

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 % (> 99,9893 %)	87,0588 % (> 83,5294 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumcitrat	13,57	—
Levothyroxin-Natrium	40,70	—
Polymyxin-B-sulfat	41,13	—
Ambroxolhydrochlorid	43,00	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	45,53	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20948	20948	0,00	13,57
22269	22269	0,00	16,40
23713	23713	0,00	16,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002307-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat; Ropivacaini hydrochloridum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ropivacainhydroc...	181569	24871	40	20180802*
Euro OTC	Ropivacainhydroc...	1707006	23704	40	20171013*
Euro OTC	Ropivacainhydroc...	1903027	24607	40	20190416*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ropivacainhydrochlorid-Monoh. . .	191139	24872	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-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 *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 549
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	0	0	99 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-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 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dexamethason	27,66	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	36,86	—
Dexamethasonacetat	36,97	—
Estradiol-Hemihydrat	44,97	—
Lidocain	46,50	—
Triamcinolonacetonid	50,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23704	23704	0,00	29,01
24607	24607	0,00	27,66
24871	24871	0,00	28,26

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Saccharin-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20200-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Saccharin-Natrium	5	3	43

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharin-Natrium	172110	23643	40	20170831*
Caelo	Saccharin-Natrium	162210	23857	39	20160811*
Caelo	Saccharin-Natrium	172592	24409	40	20171206*
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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 430 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	22769	40
Caelo	Saccharin-Natrium	182104	24381	40
Caelo	Saccharin-Natrium	190964	24499	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 143 Spektren von 112 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
17270001	Saccharin-Natrium	17211002	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Saccharin-Natrium	15087703	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329310	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329309	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172814	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172805	2
Caelo	Saccharin-Natrium	90542309	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025605	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025610	1
Caelo	Saccharin-Natrium	9381714	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12139803	1
Caelo	Saccharin-Natrium	13205414	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14029707	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14029710	3
Caelo	Saccharin-Natrium	1402970	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087703	6
Caelo	Saccharin-Natrium	21092015A	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029709	1
Caelo	Saccharin-Natrium	16221005	11
Caelo	Saccharin-Natrium	16221010	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329405	2
Caelo	Saccharin-Natrium	8121801	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329409	3
Caelo	Saccharin-Natrium	16221009	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14213402	2
Caelo	Saccharin-Natrium	13205411	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087713	15
Caelo	Saccharin-Natrium	17211001	2
Caelo	Saccharin-Natrium	14029705	6
Caelo	Saccharin-Natrium	18210407	2
Caelo	Saccharin-Natrium	15084101	5
Caelo	Saccharin-Natrium	1236207	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	12362607	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14213405	5
Caelo	Saccharin-Natrium	17211002	10
Caelo	Saccharin-Natrium	17329407	6
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	17329311	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	18210407	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Saccharin-Natrium	13205418	2
Caesar&lorenz,Phoenix	Saccharin-Natrium	15084101	1
Cealo	Saccharin-Natrium	17329405	1
Cealo/ Noweda	Saccharin-Natrium	17329407	1
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087704	1
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087713	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12K26-N09	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12A13-N03	2
Fagron	Saccharin-Natrium	SH349/12	1
Fagron	Saccharin-Natrium	13D19-N01	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12A13-N03	1
Ichthyol-Gesellschaft	Saccharin-Natrium	16221009	1
Jenne	Saccharin-Natrium	15087707	1
Kehr	Saccharin-Natrium	17329407	1
Pharmachem	Saccharin-Natrium	17329407	1
Phoenix	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	1
Sana 03.11.14 EK 3,95	Saccharin-Natrium	14029707	1
sanacorp	Saccharin-Natrium	13205418	1
Sanacorp	Saccharin-Natrium	17211002	1
Caelo	Saccharin-Natrium		1

- 99 617 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 081 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 430
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	132	11	99 617

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 % (> 99,8881 %)	92,3077 % (> 90,2098 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chinolingelb	35,68	—
Natriumcromoglicat	63,33	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23643	23643	0,00	91,65
23857	23857	0,00	92,58
24409	24409	0,00	88,42
23020	23020	0,00	37,86
23452	23452	0,00	49,03
23453	23453	0,00	39,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20372-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Saccharose	10	4	324

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
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 320 943 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.
- 108 249 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 642 Spektren von 176 *Apo-Ident*-Kunden aus 327 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 323 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Saccharose	15182805	1
AHD	Saccharose	18154602	1
Audor Pharma	Saccharose	16206102	1
Bombastus	Saccharose	15156008	1
Cael	Saccharose	15182804	3
Caelo	Saccharose	12241804	2
Caelo	Saccharose	12241808	5
Caelo	Saccharose	13031405	3
Caelo	Saccharose	12107805	1
Caelo	Saccharose	28081308	1
Caelo	Saccharose	13031406	2
Caelo	Saccharose	20011401	1
Caelo	Saccharose	130031417	1
Caelo	Saccharose	13352901	2
Caelo	Saccharose	13352908	1
Caelo	Saccharose	13352920	5
Caelo	Saccharose	13352916	3
Caelo	Saccharose	15156008	1
Caelo	Saccharose	14197302	3
Caelo	Saccharose	14197313	1
Caelo	Saccharose	20031515	1
Caelo	Saccharose	14340004	4
Caelo	Saccharose	28041504	1
Caelo	Saccharose	1430009	1
Caelo	Saccharose	24061502	1
Caelo	Saccharose	29081502	1
Caelo	Saccharose	15028802	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	154460	1
Caelo	Saccharose	16049907	13
Caelo	Saccharose	160499	1
Caelo	Saccharose	16049902	2
Caelo	Saccharose	162061	1
Caelo	Saccharose	16206102	12
Caelo	Saccharose	16328607	9
Caelo	Saccharose	1649902	1
Caelo	Saccharose	17042103	2
Caelo	Saccharose	13111706	1
Caelo	Saccharose	17106603	39
Caelo	Saccharose	17106604	9
Caelo	Saccharose	17106601	1
Caelo	Saccharose	18024405	11
Caelo	Saccharose	18024407	2
Caelo	Saccharose	17247203	1
Caelo	Saccharose	18154603	12
Caelo	Saccharose	27111802	1
Caelo	Saccharose	18257402	17
Caelo	Saccharose	18257401	4
Caelo	Saccharose	18281803	1
Caelo	Saccharose	14340009	4
Caelo	Saccharose	18154602	3
Caelo	Saccharose	14197301	4
Caelo	Saccharose	1352920	1
Caelo	Saccharose	16206103	5
Caelo	Saccharose	13031409	1
Caelo	Saccharose	15446002	9
Caelo	Saccharose	16051305	1
Caelo	Saccharose	15028801	11
Caelo	Saccharose	13031417	2
Caelo	Saccharose	14340008	1
Caelo	Saccharose	18281804	1
Caelo	Saccharose	16328606	3
Caelo	Saccharose	15182805	3
Caelo	Saccharose	16051304	1
Caelo	Saccharose	12107806	2
Caelo	Saccharose	18329702	4
Caelo	Saccharose	17288702	1
Caelo	Saccharose	15446007	1
Caelo	Saccharose	16328603	8
Caelo	Saccharose	13063907	1
Caelo	Saccharose	12241817	2
Caelo	Saccharose	13031414	1
Caelo	Saccharose	11246313	2
Caelo	Saccharose	13031410	2
Caelo	Saccharose	13352902	12
Caelo	Saccharose	81172478	2
Caelo	Saccharose	13352905	1
Caelo	Saccharose	13352911	1
Caelo	Saccharose	14340005	1
Caelo	Saccharose	15446003	6
Caelo	Saccharose	14340006	1
Caelo	Saccharose	16051301	1
Caelo	Saccharose	16328605	17
Caelo	Saccharose	15182804	19
Caelo	Saccharose	17354506	8
Caelo	Saccharose	1802445	1
Caelo	Saccharose	19062701	1
Caelo	Saccharose	12280309	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	17021620306	1
Caelo	Saccharose	8024405	1
Caeolo/Gehe	Saccharose	15446002	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18257402	2
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	19062701	1
Caesar & Loretz GmbH/G	Saccharose	18257402	1
DHU	Saccharose	9010710	1
DHU	Saccharose	9020510	1
DHU	Saccharose	9010709	1
DHU	Saccharose	7020407	1
DHU	Saccharose	9020110	1
DHU	Saccharose	9050610	1
Diamant	Saccharose	L24223	1
Euro OTC	Saccharose	12345	2
Euro OTC	Saccharose	16328605	1
Euro OTC	Saccharose	18024405	2
Fagron	Saccharose	5112I-02207	1
Fagron	Saccharose	12-E03-M01	1
Fagron	Saccharose	13G03-N16	1
Fagron	Saccharose	1011208731	2
Fagron	Saccharose	2102308731	1
Fagron	Saccharose	18082014D	1
Fagron	Saccharose	11/20-N05	1
Fagron	Saccharose	5071201	1
Fagron	Saccharose	12G26-N01	2
Fagron	Saccharose	13G04-N01	1
Fagron	Saccharose	15446002	1
Fagron	Saccharose	16206102	1
Fagron	Saccharose	18257402	1
Fagron	Saccharose	11I16-N01	1
Fagron	Saccharose	13A07-N03	1
Fagron	Saccharose	12E29-N04	1
Fagron	Saccharose	13D29-N08	1
Fagron	Saccharose	13I30-N05	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11L09-N16	2
Fagron	Saccharose	11E19-N04	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Gehe	Saccharose	16328607	1
GEHE	Saccharose	16328607	1
Hanns G.Werner GmbH	Saccharose	8731158	1
Haushalt	Saccharose	123456	1
Jenne	Saccharose	15182804	1
Kaufland	Saccharose	L24475	1
Kaufland	Saccharose	L24494	2
Kehr	Saccharose	16328606	1
L12	Saccharose	18154603	1
Noweda	Saccharose	13352920	2
Noweda	Saccharose	16328607	1
Caelo	Saccharose	11246306	1
Penny	Saccharose	L12513800	3
Penny Markt	Saccharose	L120325600	2
Penny Markt	Saccharose	L120404100	3
Penny Markt	Saccharose	201L113530100	3
Penny Markt	Saccharose	L120612100	3
Penny Markt	Saccharose	L120628000	3
Pfeifer/Langen	Saccharose	L03144N	1
Pharmachem	Saccharose	7878	1
pharm-a-speres	Saccharose	8731003	1
pharm-a-spheres/sana 23...	Saccharose	8731306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Saccharose	16351701	1
Phönix	Saccharose	15446002	1
PHÖNIX	Saccharose	17106603	1
Sanacorp	Saccharose	14340005	1
Sanacorp	Saccharose	AKD5	1
Soldan	Saccharose	232027	1
Soldan	Saccharose	243983	1
Spagyra	Saccharose	12103020975	1
Spagyra	Saccharose	12082320717	1
Spagyra	Saccharose	13040921431	1
Spagyra	Saccharose	13040921430	1
Spagyra	Saccharose	13040921424	1
Spagyra	Saccharose	13012920302	1
Spagyra	Saccharose	13020620240	1
Spagyra	Saccharose	13030621373	1
Spagyra	Saccharose	13040921427	1
Spagyra	Saccharose	13041920154	1
Spagyra	Saccharose	13041920152	2
Spagyra	Saccharose	13051520941	1
Spagyra	Saccharose	13051520939	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
Spagyra	Saccharose	13070420936	2
Spagyra	Saccharose	13070420938	1
Spagyra	Saccharose	13072620834	1
Spagyra	Saccharose	16032920732	1
Spagyra	Saccharose	16042522126	1
Spagyra	Saccharose	16053020827	1
Spagyra	Saccharose	16051820801	1
Spagyra	Saccharose	16050220821	1
Spagyra	Saccharose	16050421023	1
Spagyra	Saccharose	5030921075	1
Spagyra	Saccharose	16070421669	1
Spagyra	Saccharose	5030920998	1
Spagyra	Saccharose	5030920997	1
Spagyra	Saccharose	5030920873	1
Spagyra	Saccharose	5030921004	1
Spagyra	Saccharose	5030920989	1
Spagyra	Saccharose	5030920996	1
Spagyra	Saccharose	5030920995	1
Spagyra	Saccharose	5030921002	1
Spagyra	Saccharose	5030921221	1
Spagyra	Saccharose	5030921096	1
Spagyra	Saccharose	5030921012	1
Spagyra	Saccharose	5030921016	1
Spagyra	Saccharose	5030921015	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	10073020385	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	5030921010	1
Spagyra	Saccharose	5030921082	1
Spagyra	Saccharose	5030921019	1
Spagyra	Saccharose	5030921024	1
Spagyra	Saccharose	5030921028	1
Spagyra	Saccharose	5030920999	1
Spagyra	Saccharose	5030921026	1
Spagyra	Saccharose	5030921030	1
Spagyra	Saccharose	5030921031	1
Spagyra	Saccharose	15082720411	1
Spagyra	Saccharose	5030921006	1
Spagyra	Saccharose	5030921032	1
Spagyra	Saccharose	5030921041	1
Spagyra	Saccharose	5030921036	1
Spagyra	Saccharose	5030921040	1
Spagyra	Saccharose	5030921038	1
Spagyra	Saccharose	5030921042	1
Spagyra	Saccharose	5030921039	1
Spagyra	Saccharose	5030921064	1
Spagyra	Saccharose	5030921043	1
Spagyra	Saccharose	5030920885	1
Spagyra	Saccharose	5030921053	1
Spagyra	Saccharose	5030921054	1
Spagyra	Saccharose	5030921037	1
Spagyra	Saccharose	5030921101	1
Spagyra	Saccharose	5030921122	1
Spagyra	Saccharose	5030921100	1
Spagyra	Saccharose	5030921056	1
Spagyra	Saccharose	5030921152	1
Spagyra	Saccharose	5030921060	1
Spagyra	Saccharose	5030920924	1
Spagyra	Saccharose	5030921065	1
Spagyra	Saccharose	5030921078	1
Spagyra	Saccharose	5030921067	1
Spagyra	Saccharose	5030921081	1
Spagyra	Saccharose	5030921072	1
Spagyra	Saccharose	5030920908	1
Spagyra	Saccharose	5030920893	1
Spagyra	Saccharose	5030921080	1
Spagyra	Saccharose	5030920895	1
Spagyra	Saccharose	5030921094	1
Spagyra	Saccharose	5030921090	1
Spagyra	Saccharose	10032921256	1
Spagyra	Saccharose	15032620414	1
Spagyra	Saccharose	1905	1
Spagyra	Saccharose	16083120745	1
Spagyra	Saccharose	2007	1
Spagyra	Saccharose	1918	1
Spagyra	Saccharose	1691	1
Spagyra	Saccharose	1911	1
Spagyra	Saccharose	16102120418	1
Spagyra	Saccharose	16110320884	1
Spagyra	Saccharose	2923	1
Spagyra	Saccharose	17072120538	1
Spagyra	Saccharose	17082320366	1
Spagyra	Saccharose	17072120536	1
Spagyra	Saccharose	17072120537	1
Spagyra	Saccharose	17070420968	1
Spagyra	Saccharose	17080920574	1
Spagyra	Saccharose	17090620617	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	3750	1
Spagyra	Saccharose	18081720533	1
Spagyra Österreich	Saccharose	15112321097	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	16122820921	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17021620309	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17020820816	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17020820810	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17021620307	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032321132	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032820797	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17022022188	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032120927	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17041821026	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17041821027	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2307	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	17070320627	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2382	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17092620773	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17091520139	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2963	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H17-0047	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2516	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17121420710	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3303	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1721420709	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3183	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18021921250	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3082	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H18-0021	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320388	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320385	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320386	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320387	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18041120712	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18041180714	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
Spagyra/Österreich	Saccharose	18072420037	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13021920149	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14070721041	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14012420377	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	12112721050	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14071421137	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	14060353342	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13050621774	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14010721509	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13091920456	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14050621091	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1624	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13102520353	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13111121193	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14060353343	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14041421810	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030920991	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030921008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030921018	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030920993	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	10070521044	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520789	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520788	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520787	3
Spagyra/Österreich	Saccharose	18091020640	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H18-0210	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1809272503	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18092720503	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520795	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520790	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520794	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520793	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520791	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	1809052072	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520792	1
Staufenpharma	Saccharose	3314E-01586	1
Staufen-Pharma	Saccharose	161112	2
Caelo	Saccharose	12241801	1
Caelo	Saccharose	12241803	2
Werner	Saccharose	1901208731	2
Caelo	Saccharose	13352909	4
Caelo	Saccharose	14340003	3
Caelo	Saccharose		1
	Saccharose	13352908	1
Soldan	Saccharose		1

- 99 118 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 803 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	108 249
Typ B	0	120	40	112 354
Typ C	0	607	35	99 118

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 % (> 99,8881 %)	94,5483 % (> 94,0810 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Weizenstärke	35,78	—
SyrSpend® SF Alka	41,98	—
Kartoffelstärke	42,69	—
Reisstärke	45,15	—
Fructose	49,34	—
Maisstärke	53,26	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	36,65
21736	21484	0,79	36,41
22615	22615	0,00	36,52
22643	22643	0,00	36,95
23057	23057	0,00	36,29
23058	23058	0,00	36,53
23297	23297	0,00	35,78
23666	23666	0,00	36,92
23833	23833	0,00	35,89
24217	24217	0,00	37,22

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicylsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20015-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Salicylsäure	7	9	352

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Salicylsäure	
Acetylsalicylsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxalsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Salicylsäure	13344002	21436	60	20131029
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760	60	20131020
Caelo	Salicylsäure	160109	22443	60	20160229*
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	20696	40	20120125
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906	60	20150929*
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	23592	40	20170210
Fagron	Salicylsäure	190263	24591	40	20190121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Salicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Salicylsäure	160500	22448	60
Caelo	Salicylsäure	171333	23277	40
Caelo	Salicylsäure	173015	23827	40
Caelo	Salicylsäure	182300	24236	40
Caelo	Salicylsäure	192209	24883	40
Euro OTC	Salicylsäure	1605023	22685	40
Euro OTC	Salicylsäure	1707009	23556	40
Euro OTC	Salicylsäure	1801042	23968	40
Euro OTC	Salicylsäure	1901015	24471	40

- 112134 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1765 Spektren von 536 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 351 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Salicylsäure	KNC0461J15	1
Caelo	Salicylsäure	170700902	1
Caelo	Salicylsäure	16050005	9
AHD	Salicylsäure	13344002	1
AHD 22.07.14	Salicylsäure	134002	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04_294623	1
Alliance 19.12.12	Salicylsäure	11311906	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036215	2
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036216	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Salicylsäure	15211808	1
Anzag	Salicylsäure	1303020-01	2
Anzag	Salicylsäure	16050014	1
Fagron	Salicylsäure	13B14-N01	17
Anzag/Anzag 11.09.18	Salicylsäure	18F05-B02-350586	1
Anzag/Henry Lamotte	Salicylsäure	1334018	1
apo ident	Salicylsäure	1605023-01	1
Bombastus	Salicylsäure	12323403	1
Bombastus	Salicylsäure	14L02-B02-303557	1
Bombastus	Salicylsäure	12036223	1
Bombastus	Salicylsäure	1605023-01	1
Bombastus	Salicylsäure	16050017	1
Caaelo	Salicylsäure	14336911	1
Caela	Salicylsäure	16312001	1
Caelo	Salicylsäure	1738980	1
Caelo	Salicylsäure	7466	1
Caelo	Salicylsäure	12134702	12
Caelo	Salicylsäure	12036315	1
Caelo	Salicylsäure	13H01-N01	1
Caelo	Salicylsäure	10355916	1
Caelo	Salicylsäure	11311902	2
Caelo	Salicylsäure	11197117	1
Caelo	Salicylsäure	11311910	2
Caelo	Salicylsäure	11311906	2
Caelo	Salicylsäure	10001612	1
Caelo	Salicylsäure	9220715	1
Caelo	Salicylsäure	20270312-2	1
Caelo	Salicylsäure	20151112-4	1
Caelo	Salicylsäure	1197106	1
Caelo	Salicylsäure	12H10-N08	5
Caelo	Salicylsäure	12036209	4
Caelo	Salicylsäure	12036210	3
Caelo	Salicylsäure	11311917	4
Caelo	Salicylsäure	3111J01045	1
Caelo	Salicylsäure	12036208	1
Caelo	Salicylsäure	12036211	3
Caelo	Salicylsäure	12036223	7
Caelo	Salicylsäure	12134707	6
Caelo	Salicylsäure	10355911	2
Caelo	Salicylsäure	25041304	1
Caelo	Salicylsäure	12036215	2
Caelo	Salicylsäure	12323402	2
Caelo	Salicylsäure	A-100513-1	1
Caelo	Salicylsäure	12036226	7
Caelo	Salicylsäure	12036225	4
Caelo	Salicylsäure	12323401	1
Caelo	Salicylsäure	12036216	5
Caelo	Salicylsäure	12374205	8
Caelo	Salicylsäure	9091301	1
Caelo	Salicylsäure	123134712	1
Caelo	Salicylsäure	12134712	4
Caelo	Salicylsäure	9112013A	1
Caelo	Salicylsäure	20111306	1
Caelo	Salicylsäure	12374207	5
Caelo	Salicylsäure	13H01-N04	2
Caelo	Salicylsäure	12374211	17
Caelo	Salicylsäure	13032014A	1
Caelo	Salicylsäure	12374213	11
Caelo	Salicylsäure	12374208	2
Caelo	Salicylsäure	14076201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	7071403	1
Caelo	Salicylsäure	16072014A	1
Caelo	Salicylsäure	133454002	1
Caelo	Salicylsäure	14076206	6
Caelo	Salicylsäure	14076204	10
Caelo	Salicylsäure	13344014	6
Caelo	Salicylsäure	10112014B	1
Caelo	Salicylsäure	14076211	1
Caelo	Salicylsäure	18121412	1
Caelo	Salicylsäure	14300802	6
Caelo	Salicylsäure	1430802	1
Caelo	Salicylsäure	13344020	15
Caelo	Salicylsäure	14300806	1
Caelo	Salicylsäure	14300805	10
Caelo	Salicylsäure	15084401	3
Caelo	Salicylsäure	14300804	6
Caelo	Salicylsäure	23071510	1
Caelo	Salicylsäure	15084403	7
Caelo	Salicylsäure	15084404	3
Caelo	Salicylsäure	15217301	6
Caelo	Salicylsäure	14336907	21
Caelo	Salicylsäure	15217302	16
Caelo	Salicylsäure	14336905	13
Caelo	Salicylsäure	15217304	4
Caelo	Salicylsäure	15211806	2
Caelo	Salicylsäure	15211810	8
Caelo	Salicylsäure	14336911	20
Caelo	Salicylsäure	151224/1	1
Caelo	Salicylsäure	14336912	8
Caelo	Salicylsäure	6/20151706	1
Caelo	Salicylsäure	4515E-01045	1
Caelo	Salicylsäure	16010905	10
Caelo	Salicylsäure	14336921	1
Caelo	Salicylsäure	16050003	2
Caelo	Salicylsäure	14336920	21
Caelo	Salicylsäure	15081601	1
Caelo	Salicylsäure	16010904	9
Caelo	Salicylsäure	16010906	11
Caelo	Salicylsäure	160405AS	1
Caelo	Salicylsäure	16010901	3
Caelo	Salicylsäure	16050004	12
Caelo	Salicylsäure	16010908	2
Caelo	Salicylsäure	Validierungsmessung	1
Caelo	Salicylsäure	16050011	10
Caelo	Salicylsäure	16010913	13
Caelo	Salicylsäure	15211803	1
Caelo	Salicylsäure	16050012	11
Caelo	Salicylsäure	16010921	1
Caelo	Salicylsäure	3816Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	16010916	2
Caelo	Salicylsäure	16010923	6
Caelo	Salicylsäure	16312001	18
Caelo	Salicylsäure	16050016	1
Caelo	Salicylsäure	16010922	8
Caelo	Salicylsäure	1601916	1
Caelo	Salicylsäure	8170717	1
Caelo	Salicylsäure	13101707	1
Caelo	Salicylsäure	17133301	11
Caelo	Salicylsäure	163120	1
Caelo	Salicylsäure	16312004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	17133304	1
Caelo	Salicylsäure	17301503	12
Caelo	Salicylsäure	1713301	1
Caelo	Salicylsäure	16312008	1
Caelo	Salicylsäure	17051803	1
Caelo	Salicylsäure	17123301	1
Caelo	Salicylsäure	1801042-01	3
Caelo	Salicylsäure	17301512	7
Caelo	Salicylsäure	18147302	4
Caelo	Salicylsäure	18147307	1
Caelo	Salicylsäure	19061205	4
Caelo	Salicylsäure	18230013	1
Caelo	Salicylsäure	11197106	1
Caelo	Salicylsäure	10291803	1
Caelo	Salicylsäure	12323403	3
Caelo	Salicylsäure	160500004	3
Caelo	Salicylsäure	16010972	1
Caelo	Salicylsäure	17301502	11
Caelo	Salicylsäure	RAS1703500	1
Caelo	Salicylsäure	13B14-No1	1
Caelo	Salicylsäure	10355912	1
Caelo	Salicylsäure	14300809	11
Caelo	Salicylsäure	170509AS/16050012	1
Caelo	Salicylsäure	18050002	7
Caelo	Salicylsäure	12374212	2
Caelo	Salicylsäure	14076202	6
Caelo	Salicylsäure	18050009	9
Caelo	Salicylsäure	18147308	2
Caelo	Salicylsäure	1234	1
Caelo	Salicylsäure	12134722	4
Caelo	Salicylsäure	190263	1
Caelo	Salicylsäure	15211809	11
Caelo	Salicylsäure	170301506	1
Caelo	Salicylsäure	12134714	16
Caelo	Salicylsäure	1334403	1
Caelo	Salicylsäure	16050013	17
Caelo	Salicylsäure	18147314	3
Caelo	Salicylsäure	11311905	1
Caelo	Salicylsäure	16010903	9
Caelo	Salicylsäure	16010918	9
Caelo	Salicylsäure	1274210	1
Caelo	Salicylsäure	17301505	16
Caelo	Salicylsäure	72(18230009)	1
Caelo	Salicylsäure	1509007-01	1
Caelo	Salicylsäure	12134721	2
Caelo	Salicylsäure	12134711	9
Caelo	Salicylsäure	14076203	6
Caelo	Salicylsäure	17301506	26
Caelo	Salicylsäure	16312009	7
Caelo	Salicylsäure	16312010	17
Caelo	Salicylsäure	11311923	2
Caelo	Salicylsäure	12134719	3
Caelo	Salicylsäure	14336904	2
Caelo	Salicylsäure	14336906	3
Caelo	Salicylsäure	12374210	3
Caelo	Salicylsäure	13344013	10
Caelo	Salicylsäure	14300808	1
Caelo	Salicylsäure	11311903	1
Caelo	Salicylsäure	RAS1135100	1
Caelo	Salicylsäure	1045	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	1913Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	12134720	8
Caelo	Salicylsäure	13344003	9
Caelo	Salicylsäure	11197123	4
Caelo	Salicylsäure	11197118	1
Caelo	Salicylsäure	12134709	22
Caelo	Salicylsäure	1234709	1
Caelo	Salicylsäure	12134715	7
Caelo	Salicylsäure	1303020-01	2
Caelo	Salicylsäure	14076207	10
Caelo	Salicylsäure	14300801	5
Caelo	Salicylsäure	1310516	1
Caelo	Salicylsäure	16010917	15
Caelo	Salicylsäure	16010910	13
Caelo	Salicylsäure	1605023-01	1
Caelo	Salicylsäure	12134710	1
Caelo	Salicylsäure	16050006	1
Caelo	Salicylsäure	17301612	1
Caelo	Salicylsäure	140602701	1
Caelo	Salicylsäure	12134717	9
Caelo	Salicylsäure	11197103	1
Caelo	Salicylsäure	4010Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	16010912	4
Caelo	Salicylsäure	16010911	4
Caelo	Salicylsäure	16050014	14
Caelo	Salicylsäure	16050017	12
Caelo	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Caelo	Salicylsäure	17301507	9
Caelo	Salicylsäure	17133307	29
Caelo	Salicylsäure	12134713	1
Caelo	Salicylsäure	1714Q1045	1
Caelo	Salicylsäure	152117304	1
Caelo	Salicylsäure	14336908	2
Caelo	Salicylsäure	1600917	1
Caelo	Salicylsäure	16/15-B08-332098	1
Caelo	Salicylsäure	102455-0001	1
Caelo	Salicylsäure	180104201	1
Caelo	Salicylsäure	18F05-B02-352210	2
Caelo	Salicylsäure	12036217	2
Caelo	Salicylsäure	1406027-02	2
Caelo	Salicylsäure	15217305	6
Caelo	Salicylsäure	15211808	8
Caelo	Salicylsäure	16010907	6
Caelo	Salicylsäure	15211807	2
Caelo	Salicylsäure	16i15-B08-0001	1
Caelo	Salicylsäure	1707009-01	1
Caelo	Salicylsäure	17C21-B09-337172	1
Caelo	Salicylsäure	18050006	12
Caelo	Salicylsäure	18147303	1
Caelo	Salicylsäure	18230004	7
Caelo	Salicylsäure	18230002	1
Caelo	Salicylsäure	18230007	9
Caelo	Salicylsäure	17301511	1
Caelo	Salicylsäure	15217308	8
Caelo	Salicylsäure	12374207-3454311172	1
Caelo	Salicylsäure	3601413011-12374211	1
Caelo	Salicylsäure	15217303	9
Caelo	Salicylsäure	16I15-B08	1
Caelo	Salicylsäure	16312005	18
Caelo	Salicylsäure	17301504	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	17301509	14
Caelo	Salicylsäure	18147310	3
Caelo	Salicylsäure	18230009	1
Caelo	Salicylsäure	18050007	7
caesar	Salicylsäure	15217301	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	11311922	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	13344003	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	14300809	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312001	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312012	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17301509	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147303	2
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18230004	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17301512	2
Caesar & Loretz GmbH D-...	Salicylsäure	11311904	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Salicylsäure	12134714	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salicylsäure	11311917	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Salicylsäure	18230004	1
Caesar&Loretz Anzag	Salicylsäure	14300804	2
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Salicylsäure	16312001	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	12374204	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	14076203	2
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Salicylsäure	15217301	1
Caesar&lorenz,Anzag	Salicylsäure	12036211	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Salicylsäure	11197104	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Salicylsäure	9220710	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Salicylsäure	14076212	1
Caesar&Loretz/AHD	Salicylsäure	15211808	1
Caolo- Noweda	Salicylsäure	14300809	2
carlo	Salicylsäure	12134714	2
Cealo	Salicylsäure	15211806	1
Celo/ Sanacorp	Salicylsäure	16010908	1
Delta	Salicylsäure	17133303	1
E Plus	Salicylsäure	16I15-B08-333932	1
Ebert 24.08.16	Salicylsäure	16010903	1
EuRho	Salicylsäure	1206007-01	2
EuRho	Salicylsäure	1406027-01	2
EuRho	Salicylsäure	1406027-02	1
EuRho	Salicylsäure	1303020-01	1
EuRho	Salicylsäure	1707009-01	1
EuRho	Salicylsäure	1901015-01	1
EuRho 001	Salicylsäure	1509007-02	1
Eurho/Phoenix	Salicylsäure	13B14-N01	2
Euro	Salicylsäure	1509007-02	2
euro AHD	Salicylsäure	1707009-025709	1
Euro OTC	Salicylsäure	1206007-01	7
Euro OTC	Salicylsäure	1110020	1
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-02	4
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02	10
Euro OTC	Salicylsäure	15217301	1
Euro OTC	Salicylsäure	16E02-B09-325356	1
Euro OTC	Salicylsäure	160502331	1
Euro OTC	Salicylsäure	RAS1703500	2
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-02	6
Euro OTC	Salicylsäure	180104201	4
Euro OTC	Salicylsäure	18050007	1
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02Mg1kg	1
Euro OTC	Salicylsäure	14076202	1
Euro OTC	Salicylsäure	115465478596	1
Euro OTC	Salicylsäure	1511023B	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-01	26
Euro OTC	Salicylsäure	1509007/02	1
Euro OTC	Salicylsäure	1605023/02	1
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-02	13
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-01	19
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-1	1
Euro OTC	Salicylsäure	1408027	1
Euro OTC	Salicylsäure	1801042-01	17
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-01	15
Euro OTC	Salicylsäure	17301509	1
Euro OTC	Salicylsäure	1901015-01	3
Euro OTC	Salicylsäure	140602702	1
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-01	8
Euro OTC	Salicylsäure	170700901	3
Euro OTC	Salicylsäure	170700902	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-02	11
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-01	16
Euro OTC	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Euro OTC	Salicylsäure	160502301	2
Europ Ots Pharma	Salicylsäure	12374205	1
EurRho/ Anzag	Salicylsäure	1509007-01	1
Fagron	Salicylsäure	14Lo2-B02-303558	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09	2
Fagron	Salicylsäure	11K10-N01	2
Fagron	Salicylsäure	12C20-N12	5
Fagron	Salicylsäure	11197121	1
Fagron	Salicylsäure	3111Q-01045	1
Fagron	Salicylsäure	12H10-N03	6
Fagron	Salicylsäure	xxxxxxx	1
Fagron	Salicylsäure	102455-0002	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N01	6
Fagron	Salicylsäure	13H01-N08	2
Fagron	Salicylsäure	13H01N01	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N04	13
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290852	5
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30-290854	4
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30	2
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294623	6
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294624	6
Fagron	Salicylsäure	11L19-N21	1
Fagron	Salicylsäure	14E26B04	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-b04-294623	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-296424	1
Fagron	Salicylsäure	14B05B30	1
Fagron	Salicylsäure	13344013	1
Fagron	Salicylsäure	14E26_B04	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303558	11
Fagron	Salicylsäure	RAS1135100	1
Fagron	Salicylsäure	12c20n12	1
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303558	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322905	2
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-330773	3
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-327353	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-330773	1
Fagron	Salicylsäure	16I15B08330773	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337173	3
Fagron	Salicylsäure	17c21-b09-337172	1
Fagron	Salicylsäure	17C21B09	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-332098	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-351974	1
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-350586	2
Fagron	Salicylsäure	18F05B02350587	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-352210	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303557	10
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04	1
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03-354311	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04322904	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-332098	2
Fagron	Salicylsäure	RAS1135300	1
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-350587	2
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290853	4
Fagron	Salicylsäure	12C20-N04	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337860	2
Fagron	Salicylsäure	12H10-N08	3
Fagron	Salicylsäure	13H01N04	4
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04	6
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02	3
Fagron	Salicylsäure	1140616	1
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03	1
Fagron	Salicylsäure	290852	1
Fagron	Salicylsäure	15211809	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-333933	1
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303557	1
Fagron	Salicylsäure	14E26B04294623	1
Fagron	Salicylsäure	2201115	1
Fagron	Salicylsäure	16A18B04322905	2
Fagron	Salicylsäure	17c21-b09-337860	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322904	2
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08	1
Fargon	Salicylsäure	14L02-B02	1
Farmalabor / Farmalabor	Salicylsäure	P1404195-002	1
Fiebig	Salicylsäure	15211810	1
Fiebig	Salicylsäure	17301506	1
Fiebig	Salicylsäure	17301509	1
Fiebig/Maros	Salicylsäure	1707009-02	1
Gatt-Koller	Salicylsäure	1803840	2
gehe	Salicylsäure	16I15-B08-331442	1
Gehe	Salicylsäure	11D15-N08	1
Gehe	Salicylsäure	1050313	1
Gehe	Salicylsäure	1206007-01	1
Gehe	Salicylsäure	13B14-N01	1
Gehe	Salicylsäure	13H01-N04	1
Gehe	Salicylsäure	14L02-B02-303558	1
Gehe	Salicylsäure	165023-02	1
Gehe	Salicylsäure	16010910	1
GEHE	Salicylsäure	1605023-02	2
GEHE	Salicylsäure	1605023-01	1
GEHE	Salicylsäure	1707009-01	1
GEHE	Salicylsäure	1707009-02	1
GEHE	Salicylsäure	17301502	2
GEHE	Salicylsäure	17301511	1
GEHE	Salicylsäure	18230009	1
Gehe / Spinnrad	Salicylsäure	16050005	1
Caelo	Salicylsäure	17133303	14
Caelo	Salicylsäure	16E02-B09-325355	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-B04-294623	1
Gutenberg-Apotheke	Salicylsäure	12374208	1
Holdermann	Salicylsäure	14E26-B04294624	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichthyol	Salicylsäure	11311922	2
Ichthyol/Noweda	Salicylsäure	13344003	1
Jenne	Salicylsäure	12345	1
Kehr	Salicylsäure	16312001	2
Kehr	Salicylsäure	16312012	1
Kehr	Salicylsäure	17301509	1
Klenk	Salicylsäure	12134722	1
Krieger	Salicylsäure	16050012	1
Krieger	Salicylsäure	13032017-MW-A	1
L30	Salicylsäure	16312005	1
L30	Salicylsäure	17301505	1
L30	Salicylsäure	17301507	1
Midas	Salicylsäure	16312010	1
Novacyl, FR	Salicylsäure	15084403	2
Noweda	Salicylsäure	12036215	1
Noweda	Salicylsäure	12036226	1
Noweda	Salicylsäure	1406027-01	1
Noweda	Salicylsäure	140602702	1
Noweda	Salicylsäure	14336907	2
Noweda	Salicylsäure	16050011	1
Noweda	Salicylsäure	16050013	1
Noweda	Salicylsäure	1707009-02	1
Noweda/ Infecto Pharm	Salicylsäure	16/15-08-330773	1
Caelo	Salicylsäure	14076212	1
Caelo	Salicylsäure	14336919	19
Caelo	Salicylsäure	160109123	1
Euro OTC	Salicylsäure	102455	1
Noweda/Fargon	Salicylsäure	14L02-B02-303556	1
Euro OTC	Salicylsäure	130302001	1
Phoenix	Salicylsäure	12H10-No8	1
Phoenix	Salicylsäure	14076201	1
Phoenix	Salicylsäure	15211808	2
Phoenix	Salicylsäure	16050012	1
Phoenix goettingen	Salicylsäure	14300808	1
Phoenix/Cealo	Salicylsäure	1733303	1
Phoenix/Cealo	Salicylsäure	3414M-01045	1
Phonix	Salicylsäure	18050007	1
Phönix	Salicylsäure	11311917	1
Phönix	Salicylsäure	12C20-N12	1
Phönix	Salicylsäure	12323401	1
Phönix	Salicylsäure	1303020-01	3
Phönix	Salicylsäure	12374211	1
Phönix	Salicylsäure	12374210	1
Phönix	Salicylsäure	13K08-B31-290853	1
Phönix	Salicylsäure	68/AKD4	1
Phönix	Salicylsäure	1509007-02	1
Phönix	Salicylsäure	16a18-b04-322905	1
Phönix	Salicylsäure	16050005	1
Caelo	Salicylsäure	16312003	6
Phönix Gotha	Salicylsäure	12374207	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14076201	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14300801	1
Caelo	Salicylsäure	11311922	9
Caelo	Salicylsäure	207102017/16050017	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337172	1
Sana 04.02.17 Ek:13,83	Salicylsäure	16010910	1
Sanacorp	Salicylsäure	11311922	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134707	1
Sanacorp	Salicylsäure	123036223	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Salicylsäure	12134712	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374210	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134715	1
Sanacorp	Salicylsäure	1303020-01	1
Sanacorp	Salicylsäure	68/AKD2	1
Sanacorp	Salicylsäure	13344014	1
Sanacorp	Salicylsäure	15084404	1
Sanacorp	Salicylsäure	16010910	1
Sanacorp	Salicylsäure	16010912	1
Sanacorp	Salicylsäure	17301506	1
Sanacorp	Salicylsäure	17C21-B09-339446	1
Sanacorp	Salicylsäure	18050006	1
Sanacorp	Salicylsäure	17301509	1
Sanacorp 28.01.15 EK 12...	Salicylsäure	14076204	1
Euro OTC	Salicylsäure	16050013	1
Caelo	Salicylsäure	10355907	1
Caelo	Salicylsäure	12374204	1
Spangropharm	Salicylsäure	11197104	1
VDL	Salicylsäure	11197122	1
Caelo	Salicylsäure	12036202	3
xxx	Salicylsäure	4311A-01045	1
14076202	Salicylsäure		1
Caelo	Salicylsäure	13344018	19
Caelo	Salicylsäure		5
Caelo	Salicylsäure	13344002	19
EuRho	Salicylsäure		1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	4
Euro OTC	Salicylsäure		1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	2
Fagron	Salicylsäure	190263	1
Fagron	Salicylsäure		1

- 97 995 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 763 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 309
Typ B	0	380	0	112 134
Typ C	0	1757	8	97 995

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 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,5467 % (> 99,3768 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ciprofloxacinhydrochlorid	42,35	–
Sulfogaiacol-Hydrat	48,77	–
Miconazolnitrat	72,08	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20696	21906	4,01	59,63
21436	21906	4,73	60,47
21760	21906	1,56	62,46
21906	21906	0,00	62,78
22443	22443	0,00	58,20
23592	21906	2,02	60,60
24591	21906	3,77	58,31

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Scopolaminhydrobromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21676-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Scopolaminhydrobromid	5	1	12

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Scopolaminhydrobromid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764SI	28	1511156
Caelo	Scopolaminhydrob...	190869	24880	40	20190604*
Caelo	Scopolaminhydrob...	190869	24880SI	40	20190604*
Caelo	Scopolaminhydrob...	172303	24881	40	20170926*
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23418	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23419	40	20151228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 348 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 108 321 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 322 Spektren von 8 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925	60
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764SI [†]	32
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925SI	30
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441SI	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	172303	24881SI [†]	40
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	23418SI [†]	40
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	23419SI [†]	40

- 112192 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 41 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15358901	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054505	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	16206208	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	17230303	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	18024807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	16206204	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	18024806	4
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054511	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	19086901	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14F11-B02-296840	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	18B23-B04-357420	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14J27-B05-307020	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	14278801	26

- 99 719 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 113 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	348	0	108 321
Typ B	0	283	39	112 192
Typ C	0	40	1	99 719

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 % (> 98,2759 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	87,8882 % (> 86,9565 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,5610 % (> 90,2439 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ergotamintartrat	35,27	—
Chininhydrochlorid	38,71	—
Ephedrinhydrochlorid	48,17	—
L-Carnitintartrat	51,38	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24880	24880	0,00	32,58
23418	21764	11,85	37,37
23419	21764	7,56	35,27
21676	21676	0,00	22,73
24881	24881	0,00	18,72
21764	21764	0,00	35,90

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Selenhefe**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20906-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Selenhefe	5	1	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Selenhefe	13347911	21377	40	1509355
Caelo	Selenhefe	17002202	23120	40	1707512
Caelo	Selenhefe	17002208	23446	40	20170126
Caelo	Selenhefe	173332	24038	40	20180207*
Euro OTC	Selenhefe	L1204012-01	20906	40	1403461

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	21102	40

- 112 474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Selenhefe	15276208	1
Caelo	Selenhefe	13347906	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Selenhefe	11318111	1
Caelo	Selenhefe	13347911	1

- 99 756 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 122 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	40	0	112 376
Typ C	0	3	1	99 756

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 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumglycerophosphat	19,50	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	26,61	—
Polymyxin-B-sulfat	32,35	—
Magnesiumcitrat	36,92	—
Menthol	45,09	—
Amphotericin B	45,20	—
Colistinsulfat	45,38	—
Bacitracin	45,40	—
Minoxidil	47,76	—
Levothyroxin-Natrium	48,77	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23120	23120	0,00	26,06
23446	23120	2,45	26,02
20906	20906	0,00	35,13
21377	21377	0,00	33,63
24038	24038	0,00	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Serin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	22289-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Serin	5	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Serin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 449 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Serin	1611006	22922	40
Euro OTC	Serin	1809016	24296	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Serin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Serin	1606020-01	3

- 99 757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 449
Typ B	0	74	6	112 434
Typ C	0	3	0	99 757

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 % (> 99,9893 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Serin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinhydrogentartrat	25,26	—
Natriumcromoglicat	58,17	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Serin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22289	22289	0,00	45,63
22668	22678	3,10	43,55
22678	22678	0,00	41,97
23914	23914	0,00	44,44
24641	24641	0,00	38,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sildenafilcitrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20852-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sildenafilcitrat; Sildenafil citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sildenafilcitrat	7	3	78

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Sildenafilcitrat	
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Sildenafilcitrat	160498	22446	60	20160307*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23336	40	20170529*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23345	40	20170529*
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	21621	60	20131209
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	23178	40	20150309
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1908006	24843	40	20190906*
Fagron	Sildenafilcitrat	13F24-N03	20852	40	1402052
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	20927	80	20131030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 269 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	190866	24545	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037	24192	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1902031	24469	40

- 112394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 183 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 83 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 77 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	17071502	2
Alliance	Sildenafilcitrat	1311010-03	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097306	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097312	2
Caelo	Sildenafilcitrat	14074707	2
Caelo	Sildenafilcitrat	14074709	1
Caelo	Sildenafilcitrat	2101403	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097311	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097317	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049802	10
Caelo	Sildenafilcitrat	15097310	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049810	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049812	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049811	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	16049805	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049821	8
Caelo	Sildenafilcitrat	16049819	3
Caelo	Sildenafilcitrat	16049801	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049823	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049826	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049824	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17071504	8
Caelo	Sildenafilcitrat	1734401	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344001	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344008	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344006	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344014	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049808	4
Caelo	Sildenafilcitrat	15097301	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344005	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049820	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074716	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074714	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074715	5
Caelo	Sildenafilcitrat	101051528	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097315	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074703	2
Caelo	Sildenafilcitrat	1407474	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097303	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-309081	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097307	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049805	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	14051402	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17061405	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	10061706	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	103031328	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	311010-06	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	27021802	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-6	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15081830	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037-01	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	19011907	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17081504	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037-01x2	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-06	8
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101003	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15097301	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-05	5
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101004	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	13110-01	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-03	5
Fagron	Sildenafilcitrat	14H11-B01-303183	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15f11-b02-320186	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16049817	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331450	3
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331449	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16A18-B08	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-334977	1
Fagron	Sildenafilcitrat	17H31-B02-342459	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Sildenafilcitrat	16049812	1
Fagron	Sildenafilcitrat	17071505	1
Gehe	Sildenafilcitrat	13F24-N03	1
Gehe	Sildenafilcitrat	16049805	1
GEHE	Sildenafilcitrat	17344003	1
Gutenberg-Apotheke	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-320186	1
Phoenix	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Phönix/Polpharma	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Polpharma/Phoenix	Sildenafilcitrat	131101001	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	14H11-B01-297519	2
Sanacorp	Sildenafilcitrat	16049811	2
Caelo	Sildenafilcitrat	17344003	3
Sanacorp WE 21.04.17 -2...	Sildenafilcitrat	16049808	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049814	9
Alliance	Sildenafilcitrat		1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	4
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	2
	Sildenafilcitrat	1311010-04	2

- 99 577 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 043 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sildenafilcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	108 269
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	183	0	99 577

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 96,7213 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tetracain Base	47,18	—
Estriol	57,12	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22446	22446	0,00	58,47
20852	20852	0,00	59,29
20927	20852	2,38	58,69
21621	24843	4,05	56,97
23178	23336	7,49	58,04
23336	23336	0,00	58,50
23345	23345	0,00	57,12
24843	24843	0,00	58,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sojalecithin (Instantform)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20539-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sojalecithin (Instantform)	4	1	24

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	173224	24244	40
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	23445	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139001	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371504	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139011	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139012	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030506	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279814	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279806	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281605	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281618	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262704	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	1526704	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	16223302	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17081501	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118108	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322405	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322401	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262701	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281620	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	14281603	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sojalecithin (Instantform)	12139013	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13279813	1
INTR/ Sana	Sojalecithin (Instantform)	16223302	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	17322405	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281606	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Sojalecithin (Instantform)	31/14	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)		1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	1

- 99 715 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 101 Chargen von 703 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 509
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	43	2	99 715

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	95,5556 % (> 88,8889 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Palmitoylascorbinsäure	42,51	–
Menthol	44,59	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24749	24749	0,00	49,70
20985	20985	0,00	45,69
21523	20985	12,07	50,85
23370	20985	8,65	50,08

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20881-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sorbinsäure	8	1	62

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Sorbinsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 289 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	182876	24384	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 306 Spektren von 213 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Sorbinsäure	15382007	1
Anzag	Sorbinsäure	12038016	1
Caelo	Sorbinsäure	29071201	1
Caelo	Sorbinsäure	10305209	1
Caelo	Sorbinsäure	5012E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	12038002	1
Caelo	Sorbinsäure	12038020	4
Caelo	Sorbinsäure	10305208	1
Caelo	Sorbinsäure	10120303	1
Caelo	Sorbinsäure	105505	1
Caelo	Sorbinsäure	13334003	4
Caelo	Sorbinsäure	13334010	7
Caelo	Sorbinsäure	14176206	7
Caelo	Sorbinsäure	14176209	5
Caelo	Sorbinsäure	14176207	1
Caelo	Sorbinsäure	14176212	7
Caelo	Sorbinsäure	14380702	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	14380715	1
Caelo	Sorbinsäure	15382001	1
Caelo	Sorbinsäure	15382007	4
Caelo	Sorbinsäure	15382010	12
Caelo	Sorbinsäure	28041726	1
Caelo	Sorbinsäure	16208009	11
Caelo	Sorbinsäure	16208015	9
Caelo	Sorbinsäure	16208016	6
Caelo	Sorbinsäure	16208018	2
Caelo	Sorbinsäure	21041801	1
Caelo	Sorbinsäure	17343411	13
Caelo	Sorbinsäure	18287605	6
Caelo	Sorbinsäure	1827669	1
Caelo	Sorbinsäure	18284605	1
Caelo	Sorbinsäure	18287609	2
Caelo	Sorbinsäure	16208012	7
Caelo	Sorbinsäure	4811Q-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	11203807	10
Caelo	Sorbinsäure	14380706	5
Caelo	Sorbinsäure	9280207	1
Caelo	Sorbinsäure	12330618	12
Caelo	Sorbinsäure	16208007	1
Caelo	Sorbinsäure	12330608	8
Caelo	Sorbinsäure	1620808005	1
Caelo	Sorbinsäure	17343401	4
Caelo	Sorbinsäure	12038016	5
Caelo	Sorbinsäure	170427AS/16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	16208020	8
Caelo	Sorbinsäure	12038012	1
Caelo	Sorbinsäure	16208005	24
Caelo	Sorbinsäure	16208011	10
Caelo	Sorbinsäure	11203806	2
Caelo	Sorbinsäure	162508016	1
Caelo	Sorbinsäure	18287616	2
Caelo	Sorbinsäure	14176213	1
Caelo	Sorbinsäure	11203812	1
Caelo	Sorbinsäure	12038009	1
Caelo	Sorbinsäure	14380704	1
Caelo	Sorbinsäure	14380713	2
Caelo	Sorbinsäure	15123912	1
Caelo	Sorbinsäure	17343422	7
Caeo/ Phoenix	Sorbinsäure	18287616	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	18287605	1
Caesar & Loretz/Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Euro OTC	Sorbinsäure	o216E-01048	1
Euro OTC	Sorbinsäure	12038020	1
Fagron	Sorbinsäure	13334008	1
Fagron	Sorbinsäure	14176206	1
Fagron	Sorbinsäure	121394	1
Fagron	Sorbinsäure	17343422	1
Fiebig	Sorbinsäure	168009	1
Finze	Sorbinsäure	9280207	1
Fischar	Sorbinsäure	16208005	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbinsäure	2575/07142914	1
Gehe	Sorbinsäure	16208011	1
GEHE	Sorbinsäure	17343401	1
Th. Geyer	Sorbinsäure	17343411	1
H.Lamotte	Sorbinsäure	17343401	1
L12	Sorbinsäure	15382010	1
L12	Sorbinsäure	18287602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Sorbinsäure	12038016	1
Noweda	Sorbinsäure	12330608	1
Noweda	Sorbinsäure	14176206	1
Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Phoenix	Sorbinsäure	11203813	1
PHOENIX 12.05.2014	Sorbinsäure	13334008	1
phönix	Sorbinsäure	15382010	1
Phönix	Sorbinsäure	12330618	1
Phönix	Sorbinsäure	16208005	1
Sanacorp	Sorbinsäure	12038016	1
Sanacorp	Sorbinsäure	13334008	1
SanacorpWE: 23.09.14 E. . .	Sorbinsäure	14176212	1
VDL;5,78EUR;18.12	Sorbinsäure	14176206	1
Caelo	Sorbinsäure	14176214	11
Caelo	Sorbinsäure	13334008	5
Caelo	Sorbinsäure	14380714	9
Caelo	Sorbinsäure	15382002	10
Caelo	Sorbinsäure	162080	1
Caelo	Sorbinsäure	12038025	1
vdl 28.04.2014 preis:5,79	Sorbinsäure		1

- 99 454 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 059 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	108 289
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	296	10	99 454

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	96,7320 % (> 95,7516 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sildenafilcitrat	41,88	–
Ornithinaspartat	46,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20881	23851	2,96	53,54
21460	21460	0,00	53,76
22592	23859	2,19	52,67
22593	23859	2,97	53,62
22616	22616	0,00	54,12
22826	24569	2,94	51,35
23851	23851	0,00	52,33
23859	23859	0,00	52,65
24569	24569	0,00	52,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sorbitol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20075-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sorbitol	8	4	104

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Sorbitol	16038501	22847	40	20160315
Caelo	Sorbitol	163531	23028	40	20170119*
Caelo	Sorbitol	16353107	23442	40	20170119
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834	60	20150713*
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293	60	20160113*
Euro OTC	Sorbitol	1604007	22539	40	20160428*
Euro OTC	Sorbitol	1610018	22849	40	20161121*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sorbitol*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sorbitol	181636	24220	40
Caelo	Sorbitol	190173	24562	40
Caelo	Sorbitol	192579	24898	40
Euro OTC	Sorbitol	1810010	24306	40

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 84 *Apo-Ident*-Kunden aus 108 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Sorbitol	13278206	2
Caelo	Sorbitol	13278239	1
Caelo	Sorbitol	12345	1
Caelo	Sorbitol	23071201	1
Caelo	Sorbitol	17011305	1
Caelo	Sorbitol	11379337	2
Caelo	Sorbitol	5021307	1
Caelo	Sorbitol	11379322	1
Caelo	Sorbitol	1083330	1
Caelo	Sorbitol	12249110	4
Caelo	Sorbitol	12249109	2
Caelo	Sorbitol	11379336	2
Caelo	Sorbitol	12249124	2
Caelo	Sorbitol	12249126	2
Caelo	Sorbitol	16101303	1
Caelo	Sorbitol	13335307	3
Caelo	Sorbitol	13278204	1
Caelo	Sorbitol	13278216	2
Caelo	Sorbitol	8081402	1
Caelo	Sorbitol	26071402	1
Caelo	Sorbitol	23081401	1
Caelo	Sorbitol	4091401	1
Caelo	Sorbitol	13278218	1
Caelo	Sorbitol	20021501	1
Caelo	Sorbitol	13278250	1
Caelo	Sorbitol	15208302	4
Caelo	Sorbitol	15208309	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	1512016-01	2
Caelo	Sorbitol	16038502	1
Caelo	Sorbitol	15208310	4
Caelo	Sorbitol	225282222169	1
Caelo	Sorbitol	1610018-01	1
Caelo	Sorbitol	17140902	2
Caelo	Sorbitol	11379333	1
Caelo	Sorbitol	17366301	5
Caelo	Sorbitol	18163607	1
Caelo	Sorbitol	19017304	4
Caelo	Sorbitol	18281610	2
Caelo	Sorbitol	13278247	1
Caelo	Sorbitol	14250807	1
Caelo	Sorbitol	15118902	2
Caelo	Sorbitol	15118912	1
Caelo	Sorbitol	16038515	6
Caelo	Sorbitol	16038514	5
Caelo	Sorbitol	15208311	3
Caelo	Sorbitol	11379321	1
Caelo	Sorbitol	11379332	2
Caelo	Sorbitol	12249108	2
Caelo	Sorbitol	12249140	1
Caelo	Sorbitol	14250806	1
Caelo	Sorbitol	15208305	3
Caelo	Sorbitol	13278246	2
Caelo	Sorbitol	15012708	1
Caelo	Sorbitol	16353108	1
Caelo	Sorbitol	12L07-N12	1
Caelo	Sorbitol	18163606	4
Caelo	Sorbitol	18281605	1
Caelo	Sorbitol	10383323	1
Caelo	Sorbitol	13278241	1
Caelo	Sorbitol	15118901	3
Caelo	Sorbitol	1604007-01	1
Caelo	Sorbitol	16353102	3
Caelo	Sorbitol	17140903	6
Caelo	Sorbitol	17140904	1
Caelo	Sorbitol	15208306	2
Caelo	Sorbitol	16038503	1
Caelo	Sorbitol	133335307	1
Caelo	Sorbitol	14250808	1
Caelo	Sorbitol	15208303	1
Caelo	Sorbitol	17366304	2
Caelo	Sorbitol	12249139	1
Caelo	Sorbitol	13335304	1
Caelo	Sorbitol	13278206	1
Caelo	Sorbitol	1714090903	1
Caelo	Sorbitol	113793	1
eurho	Sorbitol	1301019-01	1
EuRho	Sorbitol	161001802	1
EuRho/Anzag	Sorbitol	4712I-02298	1
Euro OTC	Sorbitol	1301019-01	3
Euro OTC	Sorbitol	1506052-01	4
Euro OTC	Sorbitol	1604007-01	4
Euro OTC	Sorbitol	1610018-01	10
Euro OTC	Sorbitol	1610018-03	4
Euro OTC	Sorbitol	1404007-01	2
Euro OTC	Sorbitol	700476	1
Euro OTC	Sorbitol	1406014-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1501048-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sorbitol	1512016-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1311034-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1610018-02	1
Euro OTC	Sorbitol	150652-01	1
Fagron	Sorbitol	12L17-N12	3
Fagron	Sorbitol	13E07-B40	2
Fagron	Sorbitol	13278249	1
Fagron	Sorbitol	14E21-B02	1
Fagron	Sorbitol	11I09-N11	1
Fagron	Sorbitol	12J15-N01	1
Fagron	Sorbitol	M721140	1
Fagron	Sorbitol	M721140/12L17-N12	1
Fagron	Sorbitol	13D08-N27	1
Fagron	Sorbitol	12E30-N24	3
Fagron	Sorbitol	13G04-N04	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/0513	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/05134013	1
GEHE	Sorbitol	16353108	1
GEHE	Sorbitol	19017305	1
Gehe 01.09.2014	Sorbitol	13278217	1
GEHE 28.11.2014	Sorbitol	13278245	1
L10	Sorbitol	16353108	1
L12	Sorbitol	17140904	3
Merck	Sorbitol	13D08-N27	1
Caelo	Sorbitol	13278249	1
Caelo	Sorbitol	16231208	1
Noweda/ Ichthyol	Sorbitol	1512016-01	1
Phoenix 12.08.2013	Sorbitol	12249108	1
PHÖNIX	Sorbitol	18281603	1
Caelo	Sorbitol	11379320	1
siehe Protokoll	Sorbitol	15208310	1
Caelo	Sorbitol		1
Caelo	Sorbitol	16038501	4
Caelo	Sorbitol	16353107	1
Fagron	Sorbitol		1

- 99 544 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 023 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	108 309
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	215	1	99 544

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 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	99,5370 % (> 98,1481 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	19,03	—
Xylitol	35,54	—
Isosorbiddinitrat 40%	40,60	—
Pankreas-Pulver	42,66	—
Aciclovir	48,91	—
Kaliumcitrat	48,99	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21485	22293	2,73	19,15
21834	21834	0,00	18,61
22293	22293	0,00	18,46
22539	22539	0,00	17,47
22847	21834	1,90	18,91
22849	22849	0,00	17,09
23028	23028	0,00	20,65
23442	23028	2,68	20,88

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spironolacton**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21032-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Spironolacton	7	9	123

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Spironolacton	14378715	22385	40	20150211
Caelo	Spironolacton	160773	22444	60	20160415*
Caelo	Spironolacton	190158	24548	40	20190308*
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21032	50	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21076	42	20130215
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369	45	20160309*
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	22386	40	20150728
Fagron	Spironolacton	2294216E20-B06-322016	22942	40	20160531

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 312 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Spironolacton	16077305	22954	40
Caelo	Spironolacton	171165	23327	40
Caelo	Spironolacton	172432	23660	40
Caelo	Spironolacton	182080	24391	40
Caelo	Spironolacton	191979	24748	40
Euro OTC	Spironolacton	1612002	22909	40
Euro OTC	Spironolacton	1711013	23888	40
Euro OTC	Spironolacton	1809020	24324	40
Euro OTC	Spironolacton	1907001	24782	40

- 112154 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 392 Spektren von 171 *Apo-Ident*-Kunden aus 131 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 123 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049119	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049129	1
Caelo	Spironolacton	1438721	1
Caelo	Spironolacton	18004913	3
Caelo	Spironolacton	12049103	1
Caelo	Spironolacton	10159914	1
Caelo	Spironolacton	2013U-03249	1
Caelo	Spironolacton	11042602	1
Caelo	Spironolacton	13124303	7
Caelo	Spironolacton	12049123	3
Caelo	Spironolacton	12049130	4
Caelo	Spironolacton	13124309	4
Caelo	Spironolacton	13124304	7
Caelo	Spironolacton	1314309	1
Caelo	Spironolacton	13124315	6
Caelo	Spironolacton	13124317	3
Caelo	Spironolacton	140202901	1
Caelo	Spironolacton	13124321	2
Caelo	Spironolacton	150401601	1
Caelo	Spironolacton	14378709	3
Caelo	Spironolacton	14378703	1
Caelo	Spironolacton	14378717	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	1437807	1
Caelo	Spironolacton	16077302	13
Caelo	Spironolacton	14378719	1
Caelo	Spironolacton	16077303	15
Caelo	Spironolacton	15G22-B10	1
Caelo	Spironolacton	14378701	2
Caelo	Spironolacton	16077307	1
Caelo	Spironolacton	16077311	11
Caelo	Spironolacton	16H20-B06-322016	1
Caelo	Spironolacton	16077312	13
Caelo	Spironolacton	17116501	1
Caelo	Spironolacton	16077319	4
Caelo	Spironolacton	16077320	8
Caelo	Spironolacton	17116502	7
Caelo	Spironolacton	16077324	1
Caelo	Spironolacton	171165012	1
Caelo	Spironolacton	16077326	8
Caelo	Spironolacton	16077325	7
Caelo	Spironolacton	16077316	1
Caelo	Spironolacton	22121701	1
Caelo	Spironolacton	18004803	8
Caelo	Spironolacton	18004908	5
Caelo	Spironolacton	18004917	13
Caelo	Spironolacton	18004920	7
Caelo	Spironolacton	18208003	4
Caelo	Spironolacton	18208008	5
Caelo	Spironolacton	18208005	1
Caelo	Spironolacton	19015803	2
Caelo	Spironolacton	19015804	1
Caelo	Spironolacton	16077309	6
Caelo	Spironolacton	5013Q-03249	1
Caelo	Spironolacton	18004904	9
Caelo	Spironolacton	14378721	2
Caelo	Spironolacton	18208010	2
Caelo	Spironolacton	18208004	1
Caelo	Spironolacton	16077306	6
Caelo	Spironolacton	12049110	2
Caelo	Spironolacton	13124314	2
Caelo	Spironolacton	1090216	1
Caelo	Spironolacton	14378718	9
Caelo	Spironolacton	16077312/1230817	1
Caelo	Spironolacton	18004915	7
Caelo	Spironolacton	14378710	4
Caelo	Spironolacton	12049105	2
Caelo	Spironolacton	161200201	1
Caelo	Spironolacton	13190309	1
Caelo	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Caelo	Spironolacton	13124320	3
Caelo	Spironolacton	14378702	2
Caelo	Spironolacton	10H24-N10	1
Caelo	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Caelo	Spironolacton	16077305	7
Caelo	Spironolacton	12049118	3
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	12049129	1
Caesar u Loretz	Spironolacton	12049119	1
Caesar&Loretz,Anzag	Spironolacton	13124309	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Spironolacton	11042613	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Spironolacton	11042603	1
Caesar/Lorenz	Spironolacton	13124303	1
Cealo/Gehe	Spironolacton	18004904	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Spironolacton	1101013-01	1
Euro OTC	Spironolacton	3513E-03249	1
Euro OTC	Spironolacton	14378721	1
Euro OTC	Spironolacton	1000403502	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035	1
Euro OTC	Spironolacton	1101013-01	1
Euro OTC	Spironolacton	171101301	1
Euro OTC	Spironolacton	161200201	1
Euro OTC	Spironolacton	1602006-01	1
Euro OTC	Spironolacton	180902001	1
Euro OTC	Spironolacton	1504016-01	1
Euro OTC	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Euro OTC	Spironolacton	1402029-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1809020-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1711013-01	3
Fagron	Spironolacton	12/17-N01	1
Fagron	Spironolacton	13G03-N09	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08-288051	1
Fagron	Spironolacton	80616-7	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Fagron	Spironolacton	16I06B04329443	1
Fagron	Spironolacton	17H16-B05	2
Fagron	Spironolacton	18208003	1
Fagron	Spironolacton	12I17-N01	1
Fagron	Spironolacton	16I06-B04	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-525187	1
Fagron	Spironolacton	18A24-B03	1
Fagron	Spironolacton	16I06-B04-329443	1
Fagron	Spironolacton	12J15-N04	1
Fagron	Spironolacton	14B20B06294618	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-325478	2
Fagron	Spironolacton	14J02-B303621	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B02-303621	5
Fagron	Spironolacton	10H24-N10	1
Fagron	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Fagron	Spironolacton	14B20-B06-294618	5
Fagron	Spironolacton	14j02-b02-303621	1
Fagron	Spironolacton	2415E-03249	1
Fagron	Spironolacton	17E22-B11-335454	2
Fagron	Spironolacton	17116502	1
Fagron	Spironolacton	10C29-N09	1
gehe	Spironolacton	17E22-B11-335455	1
Gehe	Spironolacton	12049105	1
Gehe	Spironolacton	13D12-N08	1
GEHE	Spironolacton	16077325	1
Caelo	Spironolacton	1110917/16077320	1
Jenne	Spironolacton	14378715	1
Euro OTC	Spironolacton	1612002-01	4
Noweda	Spironolacton	1101013-0	1
Noweda	Spironolacton	14378710	1
Noweda	Spironolacton	1504016-01	1
Noweda	Spironolacton	1602006-01	1
Noweda	Spironolacton	1612002-01	1
Fagron	Spironolacton	12/17-n01	1
Euro OTC	Spironolacton	16020006-01	1
Phönix	Spironolacton	1101013-03	1
Fagron	Spironolacton	17H16-B05-344771	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Spironolacton	11042612	1
Sanacorp	Spironolacton	12049103	2
Sanacorp	Spironolacton	12049130	1
Sanacorp	Spironolacton	1212034-01	1
Sanacorp	Spironolacton	18004913	1
Sanacorp	Spironolacton	18208004	1
Sanacorp/Phoenix	Spironolacton	13124315	2
Caelo	Spironolacton	11G28-N03	1
Fagron	Spironolacton	13D12-N08	2
Caelo	Spironolacton	11042607	1
Caelo	Spironolacton	12049109	1
WE Phönix 25.11..2016 ...	Spironolacton	16077303	1
Caelo	Spironolacton	14378715	5
Caelo	Spironolacton		1
Caelo	Spironolacton	160773	1
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	5
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	2
Fagron	Spironolacton		1
	Spironolacton		1

- 99 368 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 997 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 312
Typ B	0	360	0	112 154
Typ C	0	384	8	99 368

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 % (> 99,8881 %)	97,9592 % (> 97,1939 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Finasterid (Form III)	31,93	–
Kolophonium	41,01	–
Budesonid, mikronisiert	42,55	–
Estriol	48,20	74,66
Estradiolvalerat	49,56	–
⋮	⋮	⋮
Progesteron, mikronisiert	>50	61,34
Testosteronpropionat	>50	77,72
Pregnenolon	>50	139,87
Alfatradiol	>50	141,20
Chininhydrochlorid	>50	298,49
Chininsulfat	>50	348,09

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22369	22369	0,00	41,38
21076	21032	2,52	41,58
22386	22444	2,68	41,82
22444	22444	0,00	42,47
21032	21032	0,00	42,42
22385	22444	3,47	41,01
24548	24548	0,00	40,32
22942	22369	2,30	41,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Stärke
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20790-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stärke; Amylum Maydis; Amylum oryzae; Amylum Solani; Amylum tritici; Kartoffelstärke; Maisstärke; Maydis amyllum; Oryzae amyllum; Reisstärke; Solani amyllum; SyrSpend® SF Alka; SyrSpend® SF pH4; Tritici amyllum; 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kartoffelstärke	4	2	8
Maisstärke	3	3	22
Reisstärke	3	3	49
SyrSpend [®] SF Alka	4	1	21
SyrSpend [®] SF pH4	2	2	9
Weizenstärke	4	3	16

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	Kartoffelstärke	12360213	20996	40	1403494
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965	60	20140207
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449	60	20160621*
Klenk	Kartoffelstärke	0094A170123	23923	40	20170309
Caelo	Maisstärke	13154914	21827	60	20130529
Caelo	Maisstärke	161385	22450	60	20160621*
Caelo	Maisstärke	182748	24361	40	20181031*
Caelo	Reisstärke	12068525	20790	40	20120327
Caelo	Reisstärke	16144501	22585	40	20160504
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
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B02-335945	23750	20	1804106
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18B21-B08-347192	24112	40	1809264
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18C13-B11-350851	24290	40	20180502
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-311720	22496	40	1608352
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-311720	22497	40	20150223
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-305667	22719	40	1701055
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447	60	AR-16-FG-011433-01
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246	60	20150527
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	21973	60	20141210
Klenk	Weizenstärke	0104A160512	23510	40	20160628

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 1040 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 20 verschiedenen Chargen.
- 107629 Spektren aus insgesamt 1892 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 einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kartoffelstärke	15062921	23189	40
Caelo	Kartoffelstärke	173003	23811	40
Caelo	Maisstärke	16138505	23217	40
Caelo	Maisstärke	172873	23813	40
Caelo	Maisstärke	170474	24037	40
Caelo	Reisstärke	162180	22642	40
Caelo	Reisstärke	190169	24551	40
Caelo	Reisstärke	190168	24553	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22494	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15H13-B03-314611	23450	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16J10-B03-330757	23749	40
Caelo	Weizenstärke	15421507	23509	40
Caelo	Weizenstärke	181200	24014	40
Caelo	Weizenstärke	192516	24885	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22495	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22718	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B02-335945	23750 [†]	20
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	23768	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15H13-B03-314611	23451	40

- 111774 Spektren aus insgesamt 2280 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 287 Spektren von 153 *Apo-Ident*-Kunden aus 127 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 114 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Kartoffelstärke	12214303	2
Caelo	Kartoffelstärke	11301012	2
Caelo	Kartoffelstärke	15062912	2
Caelo	Kartoffelstärke	17327201	3
Caelo	Kartoffelstärke	17037404	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A170123	3
Klenk	Kartoffelstärke	94A110512	1
Klenk	Kartoffelstärke	94a170123	1
Caelo	Maisstärke	15310914	5
Caelo	Maisstärke	11179307	2
Caelo	Maisstärke	12238705	1
Caelo	Maisstärke	12238715	2
Caelo	Maisstärke	15310909	2
Caelo	Maisstärke	15310904	1
Caelo	Maisstärke	16138505	4
Caelo	Maisstärke	16138507	2
Caelo	Maisstärke	14111701	1
Caelo	Maisstärke	17047404	6
Caelo	Maisstärke	18274802	1
Caelo	Maisstärke	64A170123	1
Caelo	Maisstärke	15310902	1
Caelo	Maisstärke	18274804	1
Caelo/Sanacorp	Maisstärke	17287302	1
Fagron	Maisstärke	15310902	1
Klenk	Maisstärke	4263535	1
Klenk	Maisstärke	64A170123	5
Caelo	Maisstärke	10061146	1
Caelo	Maisstärke	15310903	3
Caelo	Maisstärke	17287302	2
Caelo	Reisstärke	16101401	1
Caelo	Reisstärke	11132406	1
Caelo	Reisstärke	12238714	1
Caelo	Reisstärke	13154904	3
Caelo	Reisstärke	10061134	2
Caelo	Reisstärke	200613K3	1
Caelo	Reisstärke	64A130304	6
Caelo	Reisstärke	14025710	1
Caelo	Reisstärke	13305108	1
Caelo	Reisstärke	13005908	1
Caelo	Reisstärke	14301214	1
Caelo	Reisstärke	14025733	1
Caelo	Reisstärke	17173501	2
Caelo	Reisstärke	16144506	1
Caelo	Reisstärke	16218009	1
Caelo	Reisstärke	17327502	1
Caelo	Reisstärke	17327503	2
Caelo	Reisstärke	14011612	3
Caelo	Reisstärke	16218002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Reisstärke	12214303	1
Caelo	Reisstärke	104A120621	1
Caelo	Reisstärke	12166007	3
Caelo	Reisstärke	11186026	1
Caelo	Reisstärke	14011621	1
Caelo	Reisstärke	104A141114	3
Caelo	Reisstärke	13305103	3
Caelo	Reisstärke	14011630	2
Caelo	Reisstärke	9352108	1
Caelo	Reisstärke	2212M-01115	1
Caelo	Reisstärke	15119011	6
Caelo	Reisstärke	13005905	2
Caelo	Reisstärke	12238719	1
Caelo	Reisstärke	15118607	1
Caelo	Reisstärke	13305103	1
Fagron	Reisstärke	12L19-N06	1
Fagron	Reisstärke	14F18-B04-301616	1
Gutenberg-Apotheke	Reisstärke	12360216	1
Klenk	Reisstärke	84A141114	3
Klenk	Reisstärke	64A130304	16
Klenk	Reisstärke	104A130304	8
Klenk	Reisstärke	104A141114	9
Klenk	Reisstärke	64A080218	5
Klenk	Reisstärke	94A130304	5
Klenk	Reisstärke	64a130304	1
Klenk	Reisstärke	84A130304	1
Klenk	Reisstärke	104A120621	5
Klenk	Reisstärke	94A100122	1
Koisser	Reisstärke	WE07032013	1
Nachprüfung	Reisstärke	3709E01116	1
Noweda	Reisstärke	14023203	1
Noweda	Reisstärke	14011621	1
phönix	Reisstärke	84a141114	1
sanacorp	Reisstärke	94A130304	1
Sanacorp	Reisstärke	84A141114	1
Caelo	Reisstärke	10177515	1
Caelo	Reisstärke	10177507	1
VDL;03.03.15;3,04EUR	Reisstärke	14011627	1
VDL;3,03EUR;11.06.15	Reisstärke	14011630	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15K03-B01-525173	1
Caelo	SyrSpend [®] SF Alka	18871B06	1
Caelo	SyrSpend [®] SF Alka	18C13-B11-350851	1
Caelo	SyrSpend [®] SF Alka	353473	1
Caelo	SyrSpend [®] SF Alka	18J25-B15-357803	1
Caelo	SyrSpend [®] SF Alka	720026-000	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04	2
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-bo4-332593	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18821-b08-347192	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18L25-B15-357803	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18J25-B15	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18821-B08-347192	2
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18B21-B08	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-804-332593	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18A26-Bo5-346410	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18A26-B05-346410	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18C13_B11_350851	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18125-B15-357803	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18J25-B15-357803	6
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B05-525556	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18L21-B11-359901	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	19D29-B07-362182	2
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	16B03-B07-525234	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18H01-B12-353473	9
Phönix/Fagon	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4	16J10-B03-330757	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4	18A22-B05-346147	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16J10-B03-330757	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16/10-B03	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	18A22-B05-346147	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	18A22-B05-347899	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	18A22-B04-346147	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	18J16-B01-357703	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	18H30-B02-355226	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16j10-b03-330757	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16J10B03	1
Anzag 05.03.13 ek: 9,65EUR	Weizenstärke	104A120621	2
Caelo	Weizenstärke	1114611	1
Caelo	Weizenstärke	1512477	1
Caelo	Weizenstärke	16162905	1
Caelo	Weizenstärke	15421507	1
Caelo	Weizenstärke	11350907	1
Caelo	Weizenstärke	11350911	2
Caelo	Weizenstärke	15124710	1
Caesar & Loretz GmbH	Weizenstärke	16162908	1
Euro OTC	Weizenstärke	104A171122	1
Fiebig 16.01.13 ek: 4,18EUR	Weizenstärke	11350911	1
Fresenius	Weizenstärke	13305103	1
Klenk	Weizenstärke	104A101116	1
Kehr	Weizenstärke	104A160512	1
Klenk	Weizenstärke	104a141114	1
Klenk	Weizenstärke	104A160512	8
Klenk	Weizenstärke	10A160512	1
Klenk	Weizenstärke	104A171122	2
Klosterring	Weizenstärke	15421507	1
Caelo	Weizenstärke	18120004	1
PHÖNIX	Weizenstärke	16162905	1
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	1
Caelo	Maisstärke	13154914	2
Caelo	Reisstärke	14023203	3
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B02-335945	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18C13-B11-350851	2
Caelo	Weizenstärke	15124707	1

- 99 473 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 000 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 *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 richti-

gen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1040	0	107 629
Typ B	0	740	0	111 767
Typ C	0	284	3	99 470

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 % (> 99,4231 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	100,0000 % (> 99,1892 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	98,9547 % (> 97,9094 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	16,82	—
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	29,30	—
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	30,19	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	41,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23750	23750	0,00	19,68
24112	24112	0,00	22,45

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21827	22450	4,05	28,92
24361	24361	0,00	30,02
24290	24112	3,07	21,66
22450	22450	0,00	27,26
22496	22496	0,00	15,28
22497	22496	1,28	15,37
22719	22719	0,00	16,82
21447	21447	0,00	23,79
20790	22450	4,91	25,98
22585	24361	2,66	27,63
23219	23220	3,61	27,05
23220	23220	0,00	28,09
21973	22450	3,09	30,49
22246	24361	7,26	28,41
23510	22450	5,86	30,24
20996	20996	0,00	44,77
21965	22449	3,67	45,14
22449	22449	0,00	39,79
23923	22449	5,66	42,54
23448	24112	6,27	18,22
23449	24112	7,10	17,86

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Stearinsäure 50**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20869-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Stearinsäure 50	4	2	19

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Stearinsäure 50	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Stearinsäure 50	163469	23032	40
Caelo	Stearinsäure 50	180809	24036	40

- 112434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 35 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stearinsäure 50	11103706	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241914	1
Caelo	Stearinsäure 50	16096311	1
Caelo	Stearinsäure 50	1609611	1
Caelo	Stearinsäure 50	1617081006	1
Caelo	Stearinsäure 50	17081006	3
Caelo	Stearinsäure 50	18080901	2
Caelo	Stearinsäure 50	18080913	2
Caelo	Stearinsäure 50	18238004	1
Caelo	Stearinsäure 50	18238006	1
Caelo	Stearinsäure 50	16096301	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241915	2
Caelo	Stearinsäure 50	12241930	3
Caelo	Stearinsäure 50	17081003	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308514	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241911	2
Caesar & Loretz	Stearinsäure 50	14359310	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Stearinsäure 50	11308505	1
GEHE	Stearinsäure 50	18238006	1
Kehr	Stearinsäure 50	16346902	1
Phoenix	Stearinsäure 50	12241915	1
Phönix	Stearinsäure 50	1224915	1
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	4

- 99 725 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 105 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 369
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	35	0	99 725

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 82,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumstearat	43,60	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20869	20869	0,00	65,19
21793	21928	3,98	63,38
21928	21928	0,00	68,95
22274	23294	4,44	62,12
23294	23294	0,00	61,47
23667	23667	0,00	61,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfacetamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20695-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sulfacetamid	4	3	20

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23251	40	20160126
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23456	40	20160126
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633	60	20140117
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902	60	20150929*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006	23157	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035	24193	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1907026	24804	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC 12.08.13 EK9,31	Sulfacetamid	11085912	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-01	3
Caelo	Sulfacetamid	11085914	2
Caelo	Sulfacetamid	11085912	3
Caelo	Sulfacetamid	11095912	1
Caelo	Sulfacetamid	11085911	3
Caelo	Sulfacetamid	10145811	1
Caelo	Sulfacetamid	11085909	1
Caelo	Sulfacetamid	10145802	1
Caelo	Sulfacetamid	11085913	1
Caesar & Loretz GmbH	Sulfacetamid	15445902	2
EuRho/Phönix	Sulfacetamid	1702006-02	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-01	4
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035-01	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-02	4
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-01	2
Gehe	Sulfacetamid	1112032-01	4
Gehe	Sulfacetamid	11085904	1
Gehe	Sulfacetamid	1312012-01	2
Gehe	Sulfacetamid	1312012-02	1
Gehe	Sulfacetamid	1505025-01	1
Caelo	Sulfacetamid	1509018-02	2
Industrias GmbH / Ph	Sulfacetamid	64518	1
Phönix	Sulfacetamid	11085910	1
Phönix Gotha	Sulfacetamid	11085911	1
Phönix Gotha	Sulfacetamid	1312012-02	1
Caelo	Sulfacetamid	15445901	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	4

- 99 703 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 103 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	57	0	99 703

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ciprofloxacinhydrochlorid	33,39	—
Dequaliniumchlorid	46,22	—
Diclofenac-Natrium	54,14	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	29,44
21633	21902	5,76	31,03
21902	21902	0,00	27,91
23251	21902	7,21	36,90
23456	21902	5,30	31,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfadiazin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20753-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sulfadiazin	5	2	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23374	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23447	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	191850	24735	40	20190730*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	172222	23630	30
Caelo	Sulfadiazin	190683	24523	40

- 112 444 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	17358905	2
Caelo	Sulfadiazin	17358901	1
Caelo	Sulfadiazin	17358910	3
Caelo	Sulfadiazin	13150004	1
Caelo	Sulfadiazin	11194204	1

- 99 752 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 121 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 409
Typ B	0	70	0	112 444
Typ C	0	8	0	99 752

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chinolingelb	56,52	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24735	24735	0,00	88,89
20753	20753	0,00	86,90
21744	23319	2,49	86,36
23319	23319	0,00	85,82
23374	23319	2,44	86,21
23447	23319	1,17	85,38

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfogaiacol-Hydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20327-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sulfogaiacol-Hydrat	4	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Sulfogaiacol-Hyd...	190303	24495	40	20190222*
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hyd...	1156/04152115	21843	60	20150410
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hyd...	4543/01170317	23113	40	AR-17-FG-012520-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 484 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	170919	23300	40
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	190921	24732	40
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	170919	23306	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	15343912	12

- 99 748 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 125 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 484
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	12	0	99 748

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 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ciprofloxacinhydrochlorid	63,46	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	71,32
21843	23113	8,25	74,22
23113	23113	0,00	69,02
24495	24495	0,00	57,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tannin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20018-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tannin	4	1	104

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Tannin	172092	23631	40	20170829*
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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tannin	16074504	23205	40

- 112474 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 297 Spektren von 187 *Apo-Ident*-Kunden aus 109 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 102 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D.	Tannin	13E27-N08	1
ALH	Tannin	14031919	1
ALH	Tannin	15091515	1
Alliance Healthcare	Tannin	12336001	1
Caelo	Tannin	10019007	1
Caelo	Tannin	9128608	1
Caelo	Tannin	12171106	7
Caelo	Tannin	21101305	1
Caelo	Tannin	12336009	10
Caelo	Tannin	12336013	5
Caelo	Tannin	12336014	5
Caelo	Tannin	13031401	1
Caelo	Tannin	14031903	5
Caelo	Tannin	12336011	1
Caelo	Tannin	28011502	1
Caelo	Tannin	14031918	3
Caelo	Tannin	14031919	5
Caelo	Tannin	15091509	16
Caelo	Tannin	1509509	1
Caelo	Tannin	15091515	9
Caelo	Tannin	15F23-B01-326357	1
Caelo	Tannin	16074504	13
Caelo	Tannin	16D08-B04-334834	1
Caelo	Tannin	16074516	6
Caelo	Tannin	17343504	3
Caelo	Tannin	17343511	1
Caelo	Tannin	12336001	11
Caelo	Tannin	12336007	2
Caelo	Tannin	14031913	2
Caelo	Tannin	2211Q-01052	1
Caelo	Tannin	17343515	2
Caelo	Tannin	15091506	1
Caelo	Tannin	16074505	1
Caelo	Tannin	1524308	1
Caelo	Tannin	10315110	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	12171103	2
Caelo	Tannin	14031901	2
Caelo	Tannin	14031905	3
Caelo	Tannin	16074509/171027T	1
Caelo	Tannin	1217112263904	1
Caelo	Tannin	15091503	2
Caelo	Tannin	17343503	1
Caelo	Tannin	18017701	3
Caelo	Tannin	10315107	2
Caelo	Tannin	12336005	2
Caelo	Tannin	15243802	3
Caelo	Tannin	17343505	1
Caelo	Tannin	16074509	7
Caelo	Tannin	4413I1052	1
Caelo	Tannin	12171101	4
Caelo	Tannin	12A27-N01	1
Caelo	Tannin	16D08-B04-328410	1
Caelo	Tannin	17343509	2
Caelo	Tannin	15091504	4
Caelo	Tannin	15243801	9
Caelo	Tannin	15091512	1
Caelo	Tannin	15091511	2
Caelo	Tannin	16074517	1
Caelo	Tannin	17343502	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	17343509	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	17343520	1
Caesar/Lorenz	Tannin	11302307	1
Caleo/Phoenix	Tannin	14K17-B08-306993	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Tannin	15091509	1
Fagron	Tannin	160300178B	2
Euro OTC	Tannin	16074509	1
Fagron	Tannin	160300029	1
Fagron	Tannin	11C09-N05	1
Fagron	Tannin	12E21-N04	4
Fagron	Tannin	12A27-N01	1
Fagron	Tannin	13H30-B03287645	1
Fagron	Tannin	160300126	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-0858	1
Fagron	Tannin	14J06-B04	1
Fagron	Tannin	14e07-b03-298480	1
Fagron	Tannin	15F23-B01	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-334834	3
Fagron	Tannin	16D08B04354470	1
Fagron	Tannin	1603001788	1
Fagron	Tannin	163001788	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-354470	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-326357	1
Fagron	Tannin	2212M-01052	1
Fagron	Tannin	13E27-N08	1
Fagron	Tannin	12H14N05	1
Fagron	Tannin	16D08-B04	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-337161	1
Fagron	Tannin	12H14-N05	5
Fagron	Tannin	160300146	2
Fagron	Tannin	14E07-B03-298480	2
Fagron	Tannin	1014A-01052	1
Fagron	Tannin	13B28-N08	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-299398	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-322984	2
Fagron	Tannin	16D08-b04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tannin	16D08B04335787	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-335787	2
Fagron	Tannin	14A07-B01-293468	5
Fagron	Tannin	15F23B01326357	1
Fiebig	Tannin	16074518	1
Frago/Gehe	Tannin	15F23-B01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	333508134613	2
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	3335/08134613	1
Gehe	Tannin	12171106	1
Gehe	Tannin	12H14-N05	1
Gehe	Tannin	12336016	2
Gehe	Tannin	16074504	1
Hirsch	Tannin	1811209	1
Caelo	Tannin	14031915	2
Euro OTC	Tannin	16074501	1
L10	Tannin	17343509	1
Nachprüfung	Tannin	5210A-01052	1
Noweda	Tannin	16074509	1
Caelo	Tannin	1236001	1
Caelo	Tannin	14031912	3
Phoenix	Tannin	12336013	1
phönix	Tannin	15/AKD65	1
phönix	Tannin	14E07-B03-293744	1
Phönix	Tannin	10315110	1
Phönix	Tannin	10313107Retest	1
Fagron	Tannin	14J06B04299398	1
Sanacorp	Tannin	12171102	1
Sanacorp	Tannin	12336011	1
Sanacorp	Tannin	12336014	1
Sanacorp	Tannin	14031912	1
Caelo	Tannin	16074518	6
Sanacorp WE: 26.01.15 E...	Tannin	14031912	1
Caelo	Tannin	11302307	5
Caelo	Tannin	14031920	2
Synopharm/Anzag	Tannin	3411I-01052	1
Caelo	Tannin	12336016	7
Caelo	Tannin		1
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	2
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	1
Sanacorp	Tannin		1

- 99463 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30018 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	40	0	112 474
Typ C	0	293	4	99 463

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,6532 % (> 97,6431 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	38,05	–
Natriumcromoglicat	42,15	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	44,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	16,25	49,60
21653	21653	0,00	49,45
23211	23211	0,00	51,11
23501	23211	3,72	50,85
23631	23631	0,00	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Taurin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20403-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Taurin	6	2	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 319 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Taurin	1711006	23739	40
Euro OTC	Taurin	1810006	24310	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taurin	1704001-01	2
el compra import	Taurin	1609025	1
elcompra	Taurin	xp17013244	1
Euro OTC	Taurin	1704001-01	1
Euro OTC	Taurin	XP16023196	1
hannes	Taurin	1202125	1
Gall Pharma / Phoenix	Taurin		1

- 99 752 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 120 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 319
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	8	0	99 752

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinchlorid	51,38	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21108	21992	2,97	57,62
21893	21992	1,20	61,73
21992	21992	0,00	59,31
22370	22370	0,00	59,26
22795	22795	0,00	56,15
23177	23177	0,00	56,19
24632	24632	0,00	57,77

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Testosteron
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20961-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Testosteron	9	11	59

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Testosteron	
Testosteronpropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Testosteron	13406004	21370	50	20131219
Caelo	Testosteron	13406004	21371	50	20131219
Caelo	Testosteron	15244906	21987	60	20150814
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI	38	20150814
Caelo	Testosteron	16311506	23244	40	20161123
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	20961	40	1402309
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232	60	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI	35	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561	40	20160510*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561SI	34	20160510*
Fagron	Testosteron	12F13-N02	20729	40	20120628
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970	60	20150526
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI	54	20150526
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764	40	20171205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 028 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteron	171199	23347	40
Caelo	Testosteron	181478	24265	40
Caelo	Testosteron	191113	24520	40
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994	60
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146	40
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201	40
Euro OTC	Testosteron	1811027	24422	40
Caelo	Testosteron	16311506	23244SI [†]	30
Caelo	Testosteron	171199	23347SI	28
Caelo	Testosteron	171199	23670	40
Caelo	Testosteron	171199	23670SI	30
Caelo	Testosteron	181478	24265SI	40
Caelo	Testosteron	191113	24520SI	40
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994SI	32
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707SI	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146SI	21
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132SI	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201SI	40
Euro OTC	Testosteron	1811027	24422SI	26
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764SI [†]	30

- 111 537 Spektren aus insgesamt 2282 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 59 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteron	12176301	1
Audor Pharma	Testosteron	apztstg18004t	2
Audor Pharma	Testosteron	APZTST16001-M1T	1
Audor Pharma	Testosteron	AP5106061T	5
Audor Pharma	Testosteron	APZTSTG18003T	8
Audor Pharma	Testosteron	APZTSTG18004T	2
Caelo	Testosteron	13134804	1
Caelo	Testosteron	13134806	4
Caelo	Testosteron	13134808	1
Caelo	Testosteron	14201105	1
Caelo	Testosteron	14355605	1
Caelo	Testosteron	15412201	4
Caelo	Testosteron	15412202	3
Caelo	Testosteron	AP5106061T	1
Caelo	Testosteron	17119911	1
Caelo	Testosteron	15195802	1
Caelo	Testosteron	12176305	3
Caelo	Testosteron	16225807	2
Caelo	Testosteron	APL00034466T	1
Caelo	Testosteron	17119902	1
Caelo	Testosteron	15195803	1
Caelo	Testosteron	18147803	1
Caelo	Testosteron	1604049-01	1
Caelo	Testosteron	11/07-N12	1
Caelo	Testosteron	1805021-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteron	18147803	1
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	3
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	4
Euro OTC	Testosteron	1404002-01	3
Euro OTC	Testosteron	1607013-01	1
Euro OTC	Testosteron	1607013-02	6
Euro OTC	Testosteron	1702017-01	40
Euro OTC	Testosteron	1802015	1
Euro OTC	Testosteron	APZTSTG18003T	1
Euro OTC	Testosteron	180506-01	1
Euro OTC	Testosteron	1805021-01	3
Euro OTC	Testosteron	1811027-01	4
Euro OTC	Testosteron	18147813	2
Euro OTC	Testosteron	1207005-02	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	1
Euro OTC	Testosteron	3x1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1805006-01	1
Euro OTC	Testosteron	1808033-01	1
Euro OTC	Testosteron	1604049-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Testosteron	140400201	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-1	1
EUro/AHD	Testosteron	1106011-03	1
Euroo/Phoenix	Testosteron	1307001-01	1
Fagron	Testosteron	13I26-N08	1
Fagron	Testosteron	13g10n03	1
Fagron	Testosteron	13109b03294149	1
Fagron	Testosteron	13109b03298118	1
Fagron	Testosteron	13L09-B03-294148	1
Fagron	Testosteron	15E18-B08	1
Fagron	Testosteron	GTJ151103	1
Fagron	Testosteron	1712-B05	1
Fagron	Testosteron	17A12-B05-331496	1
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342637	4
Fagron	Testosteron	13G10-N03	2
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342033	2
Fagron	Testosteron	11/07-N12	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-2	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-1	1
Noweda	Testosteron	1702017-01	1
NWM CHina	Testosteron	TE150402	1
Phönix Gotha	Testosteron	1106011-03	1
Phönix Gotha	Testosteron	1408015-01	1
Shandong Northwest Manu...	Testosteron	GTJ160510	1
Spirig	Testosteron	13406003	1
Caelo	Testosteron	13406004	2
Caelo	Testosteron		1
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	5
Fagron	Testosteron	12F13-N02	1

- 99 593 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 063 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 028
Typ B	0	938	39	111 537
Typ C	0	162	5	99 593

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 %)	96,0082 % (> 95,7011 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,0060 % (> 95,2096 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prasteron	18,77	—
Estradiolvalerat	41,15	—
Methylcellulose	44,03	—
Norethisteronacetat	44,67	—
Hydrocortison	46,44	—
Menthol	50,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20729	22232	11,72	35,81
20961	20961	0,00	24,41
21370	22232	4,40	24,29
21371	22232	4,41	24,36
22561	22561	0,00	44,67
21970	22232	2,60	22,94
21987	22232	2,09	30,78
22232	22232	0,00	29,22
23244	22232	3,72	21,09
23764	22232	4,33	22,25

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Testosteronpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20880-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Testosteronpropionat	5	4	156

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Testosteronpropionat	
Testosteron	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 3](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Testosteronpropi...	15444709	23170	40	1707612
Euro OTC	Testosteronpropi...	1109024-02	21644	60	1503607
Euro OTC	Testosteronpropi...	1511003	22230	60	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1511003	22230SI	43	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1512023	22288	45	20151230*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1512023	22288SI	45	20151230*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 336 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334	40
Caelo	Testosteronpropionat	191986	24759	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040	24413	40
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	23170SI [†]	30
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334SI	29
Caelo	Testosteronpropionat	191986	24759SI	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734SI	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040	24413SI	40

- 112 175 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 399 Spektren von 199 *Apo-Ident*-Kunden aus 163 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 156 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	1
AHD	Testosteronpropionat	17325712	1
AHL	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP1503-MTP	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
allianz	Testosteronpropionat	15444704	1
Andor	Testosteronpropionat	1109024-03TP	1
Anzag	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
apomix	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	1
Apomix / AHD	Testosteronpropionat	40/14	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12J10-N08TP	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643TP	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	9
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643T	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12E04N01TP	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03TP	4
Caelo	Testosteronpropionat	15444712	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444719	1
Caelo	Testosteronpropionat	106212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	1108212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	612212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	12J10-N08	2
Caelo	Testosteronpropionat	903312376	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235809	1
Caelo	Testosteronpropionat	2013U-02376	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163612	6
Caelo	Testosteronpropionat	1263607	1
Caelo	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003002	8
Caelo	Testosteronpropionat	103004	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003008	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444705	3
Caelo	Testosteronpropionat	15444707	4
Caelo	Testosteronpropionat	15444711	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444706	3
Caelo	Testosteronpropionat	15444710	5
Caelo	Testosteronpropionat	15444717	1
Caelo	Testosteronpropionat	23051816	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444721	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325717	1
Caelo	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444714	2
Caelo	Testosteronpropionat	13F05-N04	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325719	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163613	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163621	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444723	1
Caelo	Testosteronpropionat	15169504	1
Caelo	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Caelo	Testosteronpropionat	12A02-N05	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163619	2
Caelo	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444718	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163616	4
Caelo	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003004	3
Caelo	Testosteronpropionat	15444702	5
Caelo	Testosteronpropionat	36814m1	1
Caelo	Testosteronpropionat	1710027-01	1
Caelo	Testosteronpropionat	614E2376	1
Caelo	Testosteronpropionat	151100301	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444703	12
Caelo	Testosteronpropionat	17325707	7
Caelo	Testosteronpropionat	18b06-B04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	17325712	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163605	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163610	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163615	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163617	4
Caelo	Testosteronpropionat	18B14-B02-353456	1
Caelo	Testosteronpropionat	36814M1	1
Caelo	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	17325717	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	17325716	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Testosteronpropionat	17325722	1
Ebert 17.08.16	Testosteronpropionat	15444703	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-02	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1504023-01	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003-01	6
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023-01	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	18111709	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	15444718	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027-01	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040-01	3
Euro OTC	Testosteronpropionat	970116/1	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-03	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1409037-01	2
Fagro/Noweda	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296960	2
Fagron	Testosteronpropionat	11C21-N09	1
Fagron	Testosteronpropionat	6081201	1
Fagron	Testosteronpropionat	12A02-N05	2
Fagron	Testosteronpropionat	20121012-3	1
Fagron	Testosteronpropionat	24411M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	3613M-02376	1
Fagron	Testosteronpropionat	13F05-N04	16
Fagron	Testosteronpropionat	36513M1	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-291977	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12	2
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02	3
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	8
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296958	2
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02304722	1
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	6
Fagron	Testosteronpropionat	1501-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02-304721	1
Fagron	Testosteronpropionat	11G15-N07	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	3
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24B01322938	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B01-318371	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	5
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-324711	1
Fagron	Testosteronpropionat	17H25-B02-341321	2
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-352492	2
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-355296	1
Fagron	Testosteronpropionat	18b14-b02-353456	1
Fagron	Testosteronpropionat	36814M1	2
Fagron	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	4
Fagron	Testosteronpropionat	18I12-B03-356702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	17B09-B03-332376	2
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-351510	1
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-356703	1
Fagron	Testosteronpropionat	13/03-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	11K18-N04	4
Fagron	Testosteronpropionat	12E29-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	12E04-N01	3
Fagron	Testosteronpropionat	12J10-N08	4
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	8
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	17B09-B04-335269	2
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B-03-315218	1
Fagron	Testosteronpropionat	11/12-N03	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05	2
Fagron	Testosteronpropionat	13C08-N02	14
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Fagron	Testosteronpropionat	13I03-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	2
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326482	4
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B04-346529	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04	1
Fagron	Testosteronpropionat	18L12-B03-356703	1
Fagron	Testosteronpropionat	15D03-B02-310694	1
Fagron	Testosteronpropionat	15k03-b03	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-318371	1
Fagron	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16B04346529	1
Fagron	Testosteronpropionat	32012M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	10L03-N16	3
Fagron	Testosteronpropionat	17E22-B09-338592	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09-318371	2
Fagron	Testosteronpropionat	12/10-N08	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10N-08	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-322593	6
Fagron	Testosteronpropionat	1511003-01	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-325476	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B03-343010	2
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-352493	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	5
Fagron	Testosteronpropionat	13K25B05287648	1
Fagron/Kehr	Testosteronpropionat	17B09-B04-335269	1
Galderma	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	606213811	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	3478/09153915	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	1803006	1
Gehe	Testosteronpropionat	15444706	1
GEHE	Testosteronpropionat	17325709	1
GEHE	Testosteronpropionat	17325712	1
Gehe/Euro	Testosteronpropionat	1200318/151100301	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22B05326483	1
Gehe/Fragon	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24B04320784	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325709	1
Noweda	Testosteronpropionat	12163610	1
Noweda	Testosteronpropionat	1511003	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287647	9
phoenix	Testosteronpropionat	12163615	1
Phoenix	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Phoenix/Cealo	Testosteronpropionat	36814M1	1
Phönix	Testosteronpropionat	13C08-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Testosteronpropionat	12J10-N08	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163617	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163613	1
Phönix	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Phönix	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Phönix	Testosteronpropionat	15444702	1
Phönix	Testosteronpropionat	15444707	1
Phönix	Testosteronpropionat	15444710	1
Phönix	Testosteronpropionat	17325704	1
PHÖNIX	Testosteronpropionat	15444720	1
Caelo	Testosteronpropionat	12060102	2
Phönix WE:25.04.16 EK:1...	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Fagron	Testosteronpropionat	12163616	2
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-348557	1
Caelo	Testosteronpropionat	17J16-B03-341320	1
Phönix/Euro	Testosteronpropionat	110301002	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	2
Symbiotica Speciality	Testosteronpropionat	15444702	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163607	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	1
	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	2
Fagron	Testosteronpropionat		1

- 99 361 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 965 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 336
Typ B	0	339	0	112 175
Typ C	0	392	7	99 361

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 % (> 99,8881 %)	98,2456 % (> 97,4937 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Progesteron, mikronisiert	6,35	40,58
Spironolacton	31,60	35,88
Finasterid (Form III)	40,61	—
Budesonid, mikronisiert	43,25	—
Estradiolvalerat	44,96	—
Norethisteronacetat	47,25	—
⋮	⋮	⋮
Estriol	>50	79,11
Pregnenolon	>50	143,91
Alfatradiol	>50	164,63
Chininhydrochlorid	>50	347,36
Chininsulfat	>50	409,53

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,28
22230	22230	0,00	9,24
20880	20880	0,00	6,85
22288	22288	0,00	8,61
23170	23170	0,00	6,35

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracain Base**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20947-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tetracain Base	7	8	72

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Tetracain Base	171117	23321	40	20170512*
Caelo	Tetracain Base	181249	24255	40	20180605*
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	21603	60	AR-14-FG-012475-01
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	22299	45	20160128*
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	20947	40	20130108
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650	60	20140205
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	21659	60	20140205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 324 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650 [†]	60

- 112134 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 176 Spektren von 86 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 71 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracain Base	TC0091115	1
Caelo	Tetracain Base	T-290413-1	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04	1
Caelo	Tetracain Base	1516B06312783	1
Caelo	Tetracain Base	16E23-B04	1
Caelo	Tetracain Base	17111706	5
Caelo	Tetracain Base	1805019-01	2
Caelo	Tetracain Base	16a13-b07-318736	1
Caelo	Tetracain Base	1811021-01	2
Caelo	Tetracain Base	16A13-B07-318736	5
Caelo	Tetracain Base	1512022-01	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-290207	1
Caelo	Tetracain Base	1701035-01	1
Caelo	Tetracain Base	17111705	1
Caelo	Tetracain Base	1606009-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracain Base	18124906	1
Ebert-Jacobi	Tetracain Base	16J12-B06-327371	1
Euro OTC	Tetracain Base	3081701	1
Euro OTC	Tetracain Base	1312034-01	6
Euro OTC	Tetracain Base	10887133	1
Euro OTC	Tetracain Base	18041809	1
Euro OTC	Tetracain Base	1803002-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracain Base	12081501	1
Euro OTC	Tetracain Base	151022-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	160600-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	160901	1
Euro OTC	Tetracain Base	1512022-01	2
Euro OTC	Tetracain Base	1708024-01	5
Euro OTC	Tetracain Base	1701035-01	4
Euro OTC	Tetracain Base	1811021-01	2
Euro OTC	Tetracain Base	1606009-01	7
Euro OTC	Tetracain Base	1609010-01	13
Fagron	Tetracain Base	16A13-B07-322947	1
Fagron	Tetracain Base	16A13-B07-322947	1
Fagron	Tetracain Base	11101-N09	1
Fagron	Tetracain Base	12F29-N05	7
Fagron	Tetracain Base	5111202	1
Fagron	Tetracain Base	12H23-N07	1
Fagron	Tetracain Base	12f29-n05	1
Fagron	Tetracain Base	11G12-N13	3
Fagron	Tetracain Base	13D30-N11	2
Fagron	Tetracain Base	3465093	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290209	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290208	3
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08	2
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297306	2
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-2490207	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297307	1
Fagron	Tetracain Base	14g30-b08-297306	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297305	1
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02-303179	2
Fagron	Tetracain Base	14g30-b08-297305	1
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02-303178	1
Fagron	Tetracain Base	14a16-b04-290208	1
Fagron	Tetracain Base	15/16-B06-312783	2
Fagron	Tetracain Base	1516-B06-316259	1
Fagron	Tetracain Base	1516-B06-316260	1
Fagron	Tetracain Base	16A13-B07-318736	4
Fagron	Tetracain Base	15G30-B04-312060	1
Fagron	Tetracain Base	15/16-B06-316260	1
Fagron	Tetracain Base	16E23-B04-323269	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06	1
Fagron	Tetracain Base	16G29-B02-325570	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06-329087	1
Fagron	Tetracain Base	16G29-B02-325569	3
Fagron	Tetracain Base	17K13-B02-347172	1
Fagron	Tetracain Base	17K13-B02-344448	3
Fagron	Tetracain Base	11L09-N03	3
Fagron	Tetracain Base	12F26-N05	1
Fagron	Tetracain Base	17E18-B02-337217	2
Fagron	Tetracain Base	2913Q-07165	1
Fagron	Tetracain Base	TC0090913	2
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02	1
Fagron	Tetracain Base	11D07-N20	1
Fagron	Tetracain Base	16G29B02325570	2
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06-327371	1
Fagron	Tetracain Base	17E18-B02-337216	1
Fagron	Tetracain Base	14K03B02303178	1
Faron	Tetracain Base	15D01-B03-306258	2
GEHE	Tetracain Base	16G29-B02-325569	1
GEHE	Tetracain Base	18C26-B01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE 02.05.2014	Tetracain Base	14A16-B04-290208	2
GEHE 04.05	Tetracain Base	1405025-01	1
Hepart	Tetracain Base	15G30-B04-310590	1
Fagron	Tetracain Base	15D01-B03-306258	1
Noweda/Fargon	Tetracain Base	16/12-B06-329087	1
Phoenix 07.10.14	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Phoenix Goettin	Tetracain Base	14G30-B08-297306	1
Phönix	Tetracain Base	11g12-n13	1
Phönix	Tetracain Base	3465093	1
Phönix	Tetracain Base	1303018-01	1
Phönix	Tetracain Base	1312034-01	2
Rondell Apotheke	Tetracain Base	1312034-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	1
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	5
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Fagron	Tetracain Base		1

- 99 584 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 045 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 324
Typ B	0	351	29	112 134
Typ C	0	173	3	99 584

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 % (> 99,8881 %)	98,2955 % (> 96,5909 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estriol	66,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	2,45	68,71
21603	21603	0,00	68,07
21650	22299	2,43	67,70
21659	21603	3,47	69,68
22299	22299	0,00	66,21
23321	23321	0,00	68,82
24255	24255	0,00	66,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tetracainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20037-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tetracainhydrochlorid	8	9	202

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Tetracainhydroch...	15437108	23163	40	20160211
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1506040	21845	60	20150713*
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1512019	22285	45	20151228*
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1612005	22912	40	20170112*
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1807017	24141	40	20180730*
Fagron	Tetracainhydroch...	15K04-B03-322151	23162	40	20160112
Fagron	Tetracainhydroch...	16G28-B03-327368	23500	40	20160826

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 324 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	190119	24561	40
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
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1907007	24783	40

- 112154 Spektren aus insgesamt 2286 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 838 Spektren von 312 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 202 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	15437121	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	18060602	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	18060614	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-Bo4-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Alliance Health	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Alliance Health 05.05.2...	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Alliance Health 22.08.2...	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Alliance Health 30.04.2...	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	2
Alliance Healthcare	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Anzag	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Anzag	Tetracainhydrochlorid	14710369	1
Anzag	Tetracainhydrochlorid	17256705	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-02	1
BASF Fine Chemicals Swi...	Tetracainhydrochlorid	13155714	1
BASF Pharma	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Bomastus / Alliance Hea...	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	1
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118211	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118210	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019812	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019810	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019816	11
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019815	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	27111305	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155705	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155716	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079501	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155727	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155703	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196102	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15356902	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437102	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604002	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437109	9
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1537109	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-07	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1508040-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437121	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	170601801	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17114181	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060612	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019802	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060620	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155720	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437119	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	9070003	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437104	13
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437114	8
Caelo	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1313012-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155706	10
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155724	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196103	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-332099	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	259/22	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079507	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060621	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14c18-b03-293966	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437122	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118225	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17256705	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437106	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G25-B03-332099	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196104	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	161200501	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060602	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060609	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019820	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155714	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155711	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Caesar & Loretz	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	18060621	1
Calo/AHD	Tetracainhydrochlorid	13155727	1
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-328163	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2906009V-04	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1615I-02039	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	1
EuRho Anzag	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	32
EuRho/	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2
Euro	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
Euro CT Phönix	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Euro OT/Phönix	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	6
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	20160812-2	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2906009V-03	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	8
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	17
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14090-26	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300202	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140902601	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	141101901	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	10
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3113M-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	28
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	10416THCL	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-015445	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	21071807	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13155710	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1603026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	11110010-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	24102014A	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	17081503	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	28
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	15120019-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	151-2019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3071716	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	180300101	5
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	21
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	24
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-04	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1807017-01	3
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	12
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0070816	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	9
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001-1	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-02	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	22
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	5
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	181200601	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	180701701	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	4811A-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	160703101	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	170323181	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	161200501	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	18
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607032-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	1
Euro OTG	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Euro OTG Pharma	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Euro OTG/ AHD	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	2
Euro/Phönix	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
euroct/gehe	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	10
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	5016Y-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	8
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	13
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	6
EuroTOC / Noweda	Tetracainhydrochlorid	131000601	2
Fagro/Gehe	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11C22-N04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	11
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3913I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4313E-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	212131/221630-0002	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13G02-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093547	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13155711	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990834	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14c18d03300199	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290278	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13k25-b04-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990837	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10330837	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-Bo3-300200	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990841	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-313594	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15h24-b03-313594	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04B03318369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-bo3-312151	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-330363	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	218I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G05-B04-341204	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-356329	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17Go3-B07-341853	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G8-B03-327368	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N050696/1050	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327369	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-334124	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338540	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341319	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-349368	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10A29-N12	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293966	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17114181	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-351509	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	11
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3413U02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25B04290277	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14710369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338539	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1418-03-300199	1
Fargon Services NL	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	5
Fargon/AllianceH.	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	1
Fiebig/Calo	Tetracainhydrochlorid	17256704	1
Finze	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	1803034	2
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	KNC1825J18	1
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	1900461	6
Gatt-Koller / Phoenix	Tetracainhydrochlorid	80/02140614	2
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	13155711	2
Gehe	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Tetracainhydrochlorid	18060602	2
GEHE	Tetracainhydrochlorid	18060614	2
Gehe 07.07.2014	Tetracainhydrochlorid	13155706	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1260917/15437119	1
Gutenberg-Apotheke	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	1
Jenne	Tetracainhydrochlorid	13D11-No7	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	18701701	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G2-B03-327368	1
Noveda	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	120700-02	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Noweda/ BASF Pharma (Ev...	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03_322151	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	2
Orgamol Pharma	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140502601	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13509155	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	15437104	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	5
Phoenix 04.11.16 Phoeni...	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Phoenix am 30.04.2014	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Phoenix Goettin	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	2015E-02039	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
PHÖNIX	Tetracainhydrochlorid	15437109	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	15/AKD1	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341853	1
Sanacorp, 21.02.17, 13,...	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	1
Sino Phyto	Tetracainhydrochlorid	12019816	1
Synopharm/Anzag	Tetracainhydrochlorid	2712Q-02039	1
VDI 26.09.14 12,00 euro	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	11
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437108	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid		1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid		1

- 98 922 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 920 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 324
Typ B	0	360	0	112 154
Typ C	0	834	4	98 922

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 % (> 99,8881 %)	99,5227 % (> 99,1647 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sildenafilcitrat	64,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22912	22912	0,00	69,90
23162	22912	2,85	70,47
20924	21845	3,71	69,69
21845	21845	0,00	72,30
22285	22285	0,00	71,23
23163	21845	4,25	71,45
23500	21845	6,78	69,33
24141	24141	0,00	64,42

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20044-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tetracyclinhydrochlorid	5	6	116

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Tetracyclinhydrochlorid	
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Argininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Benzydaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chinindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chlortetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cholinchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clonidinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ephedrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Histamindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoxsuprinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ketaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lysinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methacholiniumchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Metoclopramidhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ornithinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Papaverinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylephrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pilocarpinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pyridoxinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Thiaminchloridhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vancomycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21427	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21428	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro...	161167	22468	60	20160504*
Caelo	Tetracyclinhydro...	15230712	22833	40	20150819
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1302012-01	21079	40	1411585
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1506012	21835	60	20150707*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 349 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172858	23847	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	181986	24256	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	183083	24394	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	22545	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020	23691	30
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031	24450	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.

- 112 284 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 199 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 115 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Aliance am 10.03.2014	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
Alliance Health 22.08.2...	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	2
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353613	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	5091202	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	9248704	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138106	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13L10B02296956	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230714	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230717	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230715	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116701	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1017A-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364601	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116704	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116720	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116721	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285803	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1611617	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285808	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308303	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364616	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116709	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198603	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353603	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230720	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1204039	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4012Q-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2714U-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230707	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4315I-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	111002901	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116715	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230711	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172855809	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198602	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308302	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285801	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201309	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080606	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	166116709	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-313591	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364614	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353609	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353612	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	103201301	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201302	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080605	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116714	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285809	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198608	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1811031/01	1
Caesar & Loretz GmbH /E	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	1
Celo/Kehr	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	1
Eurho/Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	26
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	141200701	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	11
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	28021315	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	100518-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21111404	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	150601201	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160621TCH	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21031702	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	27101708	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02Eur	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	30
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	7
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	5
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140203001	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	13042015C	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140410-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302601	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1103003-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	8
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	33
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	22(1706020-01)	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	180306T/1412007-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	120403902	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	9
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	14120007-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	170602001	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026_01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	411682	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	12040390	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-02	1
Euro OTG/ AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
EUro/AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Euro/Anzag	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
euro/phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	7
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	17060201-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	15
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	1
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	3
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12E10-N05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	4
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-299498	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303911	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-314870	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12J15-N05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303912	6
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294455	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13J22-N04	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294454	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-Bo5-303912	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-311707	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	1
Gatt-Koller	Tetracyclinhydrochlorid	1700729	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	1
GEHE	Tetracyclinhydrochlorid	18198612	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1160117	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364612	3
Hoff/ Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	1
Ichthyol/Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Ichthyol-Gesellschaft	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02	1
Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	18198602	1
ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	1
Ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	3
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	8
PHÖNIX	Tetracyclinhydrochlorid	16116721	1
Phönix Gotha	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	100403401	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	7
Anzag/euRho	Tetracyclinhydrochlorid		1
EuRho/AHD	Tetracyclinhydrochlorid		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
s. Protokoll	Tetracyclinhydrochlorid		1

- 99 366 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 009 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 349
Typ B	0	230	0	112 284
Typ C	0	381	13	99 366

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 % (> 99,8881 %)	96,7005 % (> 95,9391 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chlortetracyclinhydrochlorid	20,43	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	20,67	—
Eosin gelblich	28,32	—
Levothyroxin-Natrium	35,67	—
Sulfogaiacol-Hydrat	50,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21428	21835	2,37	31,01
21835	21835	0,00	32,22
21079	21079	0,00	28,24
21427	21835	5,41	31,33
22833	21079	7,61	27,63
22468	22468	0,00	28,22

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thalidomid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21552-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Thalidomid	5	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Thalidomid	13395704	21739	60	20140207
Caelo	Thalidomid	15276711	22880	40	1704508
Caelo	Thalidomid	182496	24399	40	20181022*
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552	60	1503608
Fagron	Thalidomid	15A13-B01-312230	22882	40	1704509

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thalidomid	162703	22774	40
Caelo	Thalidomid	172100	23684	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Thalidomid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thalidomid	20081504	1
Fagron	Thalidomid	13K20-N01	1
Fagron	Thalidomid	14E27-B04-299297	1

- 99 757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	2	1	99 757

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Indometacin	33,22	—
Dequaliniumchlorid	36,14	—
Midazolamhydrochlorid	38,23	—
Ciprofloxacinhydrochlorid	47,53	—
Coffein	53,95	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22880	22880	0,00	49,57
21552	21552	0,00	32,12
21739	24399	11,07	39,80
24399	24399	0,00	48,24
22882	22882	0,00	79,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Theophyllin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20723-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Theophyllin	2	3	8

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Theophyllin	
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 569 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Theophyllin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin	15203018	23253	40
Caelo	Theophyllin	171962	23854	40
Caelo	Theophyllin	192563	24902	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12166305	2
Caelo	Theophyllin	12166312	3
Caelo	Theophyllin	12166315	1
Caelo	Theophyllin	12166311	1
Caelo	Theophyllin	15203010	1
Caelo	Theophyllin	17196203	1
Caelo	Theophyllin	12166306	1
Caelo	Theophyllin	12341104	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Theophyllin	12166315	1
Noweda	Theophyllin	12166305	1
Caelo	Theophyllin	12341101	2

- 99 745 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 569
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	13	2	99 745

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 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Phenylalanin	52,57	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	52,57
21740	20723	9,91	55,44

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20831-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	5	3	1

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	
Theophyllin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12145301	20831	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12363708	20992	40	20130116
Caelo	Theophyllin-Ethy...	13268609	21549	40	1412133
Caelo	Theophyllin-Ethy...	15380302	22589	40	20160211
Caelo	Theophyllin-Ethy...	17073707	23564	30	20170323

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 479 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem †

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	172999	23823	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	182738	24383	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	192220	24903	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM / Phoenix	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	KNC0896J14	1
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	15380302	1

- 99 758 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 124 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 479
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	2	0	99 758

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 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8888 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Miconazolnitrat	45,53	–
Tyrosin	51,72	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20831	21549	4,50	70,02
20992	21549	1,99	68,44
21549	21549	0,00	66,95
22589	21549	3,97	69,73
23564	21549	8,60	64,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thiaminchloridhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20566-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Thiaminchloridhydrochlorid	4	4	27

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Thiaminchloridhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Thiaminchloridhy...	160156	22477	60	20160316*
Euro OTC	Thiaminchloridhy...	1211008-02	21647	60	20121122
Euro OTC	Thiaminchloridhy...	1612004	22919	40	20170117*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112354 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371313	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11061401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	4071402	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12091407	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	8121405	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199009	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199099	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	16015607	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	171201301	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15269613	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	5122	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15003201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	16015609	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	161200401	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034-01	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013-01	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001-01	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-01	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	13E22-No8	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	10111401	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	190115006	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	17F23-B02-340810	1
Finze	Thiaminchloridhydrochlorid	9216114	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371319	3
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	13296610	4
Sanacorp	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371309	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid		1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	1

- 99 722 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 098 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiaminchloridhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	108 389
Typ B	0	160	0	112 354
Typ C	0	38	0	99 722

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumcitrat	40,28	—
Estradiol-Hemihydrat	44,62	—
Menthol	46,30	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21478	21511	7,72	43,35
21511	21511	0,00	44,49
21647	22477	5,26	42,92
22919	22919	0,00	42,60
22477	22477	0,00	43,03

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20003-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Thymol	5	5	52

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Thymol	16144101	23160	40	20160606
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639	60	20131219
Euro OTC	Thymol	1510004	21943	60	20151016*
Fagron	Thymol	15H13-B05-328912	23499	40	20151118

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 409 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thymol	173407	23837	40
Caelo	Thymol	181424	24231	40
Caelo	Thymol	190342	24552	40
Euro OTC	Thymol	1710037	23773	40
Euro OTC	Thymol	1808014	24299	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 105 Spektren von 81 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM / Herba	Thymol	KNC1166J14	1
Caelo	Thymol	11358616	1
Caelo	Thymol	19061303	1
Caelo	Thymol	13147502	2
Caelo	Thymol	14025809	2
Caelo	Thymol	14025807	1
Caelo	Thymol	14025816	1
Caelo	Thymol	2031503	1
Caelo	Thymol	14310601	1
Caelo	Thymol	14310605	1
Caelo	Thymol	15130101	1
Caelo	Thymol	15362901	5
Caelo	Thymol	161441108	1
Caelo	Thymol	17324203	2
Caelo	Thymol	13288802	4
Caelo	Thymol	14025802	2
Caelo	Thymol	16144105	6
Caelo	Thymol	21042	1
Caelo	Thymol	11178718	1
Caelo	Thymol	14025815	1
Caelo	Thymol	15362908	3
Caelo	Thymol	1730711	1
Caelo	Thymol	14302401	1
Caelo	Thymol	17340711	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	16144101	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	17340716	1
Caesar § Lorenz GmbH	Thymol	13288806	1
Ebert & Jacobi 02.08. ...	Thymol	15362901	1
Euro OTC	Thymol	20151012-1	1
Euro OTC	Thymol	1710037-01	2
Euro OTC	Thymol	11358603	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Thymol	1510004-03	1
Euro OTC	Thymol	1808014-01	2
Euro/ Phönix	Thymol	1510004-02	1
Euro OTC	Thymol	1202028-01	1
Euro OTC	Thymol	1312022-01	1
Euro OTC	Thymol	1510004-02	7
Euro OTC	Thymol	1410007-01	4
Euro OTC	Thymol	1510004-01	2
Fagron	Thymol	713575	1
Fagron	Thymol	12B06-N11	1
Fagron	Thymol	12K01-N02	2
Fagron	Thymol	12H29-N02	2
Fagron	Thymol	12E30-N11	1
Frey+Lau GmbH/Phönix	Thymol	1312022-01	1
Caelo	Thymol	16144108	3
Gehe Kassel	Thymol	1312022-01	1
Caelo	Thymol	11358607	2
Fagron	Thymol	12M29-N02	1
L12	Thymol	15172002	1
L30	Thymol	1510004-03	1
Euro OTC	Thymol	15100004-03	1
Noweda	Thymol	12k01-no2	1
Noweda	Thymol	16144105	1
PHOENIX 26.03.2014	Thymol	14025802	2
Phönix	Thymol	11358610	1
Phönix	Thymol	1510004-01	1
Caelo	Thymol	15130106	3
Sanacorp	Thymol	1135816	1
Sanacorp	Thymol	9E14-N16	1
Caelo	Thymol	11358608	1
Caelo	Thymol	16144101	4
Caelo	Thymol	14025805	1
Caelo	Thymol	14025802	1

- 99 655 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 072 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 409
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	105	0	99 655

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 % (> 99,8881 %)	100,0000 % (> 94,2857 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Metronidazol	39,37	–
Estradiol-Hemihydrat	70,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21469	21943	13,45	63,59
21639	21943	19,62	67,60
21943	21943	0,00	58,31
23160	21943	23,28	67,99
23499	21943	11,59	62,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tobramycinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20951-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tobramycinsulfat	9	1	8

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	22393	40	1608462
Audor Pharma	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	23502	40	20160322
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624	60	1508071
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832	60	8963
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240	60	9202
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252	60	20151208*
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1807045	24321	40	20180917*
Fagron	Tobramycinsulfat	12G03-N03	20951	40	1404541
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359	45	20150928
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-336397	23515	40	1801385

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 184 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 294 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-317988	2
Euro OCT/Noweda	Tobramycinsulfat	1510035-01	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	1
Fagron	Tobramycinsulfat	15/17-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
Fagron	Tobramycinsulfat	13H09-N09	1
PHOENIX 31.01.2014	Tobramycinsulfat	1202006-01	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	1

- 99 743 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 115 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 184
Typ B	0	163	57	112 294
Typ C	0	15	2	99 743

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 %)	74,0909 % (> 72,7273 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zinkgluconat	17,10	—
Trometamol	23,36	—
Magnesiumcitrat	38,37	—
Arginin	39,80	—
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	43,05	—
Neomycinsulfat	44,35	—
Calciumglycerophosphat	45,58	—
Aciclovir	46,74	—
Calciumlactat-Pentahydrat	46,86	—
Levothyroxin-Natrium	47,07	—
Uridin	47,22	—
Weinsäure	51,01	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22393	22393	0,00	17,90
21624	21624	0,00	16,08
22252	22252	0,00	17,80
24321	24321	0,00	29,98
23502	22240	13,90	23,99
22240	22240	0,00	35,67
21832	21832	0,00	16,64
22359	21832	8,63	19,59
23515	23515	0,00	18,39
20951	20951	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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tosylchloramid-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20133-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tosylchloramid-Natrium	3	3	32

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	21480	60
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	162366	22773	40
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	172265	24238	40

- 112374 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 76 Spektren von 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116708	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323606	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323605	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103206	8
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103210	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	1310206	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361607	6
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15039603	4
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236611	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370505	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15183905	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	6
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183509	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103207	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17061503	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323609	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	71051187	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	72215377	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17061511	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370501	5
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17226503	2
Caeolo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	1
EuRho	Tosylchloramid-Natrium	133610607	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14L12-B01-301915	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B03-291967	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603/1180117	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	3
L10	Tosylchloramid-Natrium	16236607	2
Lysoform	Tosylchloramid-Natrium	K-09-2019	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12277005	3
Sanacorp	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Taoasis	Tosylchloramid-Natrium	1623607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603	5

- 99 684 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 094 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 549
Typ B	0	116	24	112 374
Typ C	0	69	7	99 684

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 %)	82,8571 % (> 80,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	90,7895 % (> 86,8421 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	23,13	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	28,34	—
Chloramphenicol	34,39	—
Natriumcromoglicat	35,04	—
Melatonin	35,94	—
Eosin gelblich	43,32	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nach-

barn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,34	27,60
20864	21115	9,99	25,13
21115	21115	0,00	27,55

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tranexamsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20397-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tranexamsäure	4	1	21

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Tranexamsäure	
Citronensäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	23504	40	20170224
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1803027MT	24708	40	20180430
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654	60	AR-17-FG-016394-01
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727	60	AR-15-FG-008937-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	23503	50
Fagron	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	23505	40

- 112424 Spektren aus insgesamt 2294 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1611013MT	2
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1712011MT	7
Audor Pharma	Tranexamsäure	1508016MT	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1611013M	2
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1712011M	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX17112011MT	1
Caelo	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	16J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	12D11-N02	1
Fagron	Tranexamsäure	13G24-N21	1
Fagron	Tranexamsäure	16B03-B02-319617	2
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N240002/40	1
Fagron	Tranexamsäure	5041804	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	18A17-B05-345038	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01-351693	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01-351691	3
Fagron	Tranexamsäure	13K08-B04-287966	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	1

- 99 726 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 105 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	90	0	112 424
Typ C	0	29	5	99 726

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 % (> 99,8881 %)	85,2941 % (> 76,4706 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Stearinsäure 50	49,87	—
Ofloxacin	60,85	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,20	70,51
21654	21654	0,00	71,39
21727	21727	0,00	68,71
23504	21727	2,95	69,79

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tretinoin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20474-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tretinoin	6	9	204

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tretinoin	15028403	21757	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878	60	20150717
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI	60	20150717
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747	60	1507085
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI	60	1507085
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940	60	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI	60	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574	40	20160603*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936	40	20150619
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936SI	40	20150619

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 069 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tretinoin	162915	22779	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251	40
Caelo	Tretinoin	181674	24258	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061	40
Euro OTC	Tretinoin	1901001	24456	40
Caelo	Tretinoin	162915	22779SI	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780SI	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680SI	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843SI	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251SI	20
Caelo	Tretinoin	181674	24258SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574SI [†]	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1901001	24456SI	40

- 111 774 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 627 Spektren von 297 *Apo-Ident*-Kunden aus 208 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 204 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	16K03-806328-388	1
AHD	Tretinoin	16070002	1
AHD	Tretinoin	1901001-01	1
Fagron	Tretinoin	1510007-02	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-02	15
Fagron	Tretinoin	17357007	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
Anzag	Tretinoin	15078305	1
Anzag/Henry Lamotte	Tretinoin	15078303	1
Apo Ident/ Noweda	Tretinoin	1804005-01	1
BASF	Tretinoin	1402007-03	1
BASF/Phönix	Tretinoin	1304028-02	2
Bombastus	Tretinoin	1402007-03	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-326181	1
Caelo	Tretinoin	12023302	9
Caelo	Tretinoin	12102902	1
Caelo	Tretinoin	11225506	1
Caelo	Tretinoin	11284703	1
Caelo	Tretinoin	11225504	1
Caelo	Tretinoin	711212563	1
Caelo	Tretinoin	5012I-02563	1
Caelo	Tretinoin	12I06-N01	1
Caelo	Tretinoin	12320201	2
Caelo	Tretinoin	12023309	1
Caelo	Tretinoin	3041302	1
Caelo	Tretinoin	12320205	5
Caelo	Tretinoin	12320301	1
Caelo	Tretinoin	12320204	1
Caelo	Tretinoin	12102903	2
Caelo	Tretinoin	12320209	6
Caelo	Tretinoin	12320203	2
Caelo	Tretinoin	12320303	1
Caelo	Tretinoin	12367101	2
Caelo	Tretinoin	12023303	1
Caelo	Tretinoin	12367104	1
Caelo	Tretinoin	13195003	1
Caelo	Tretinoin	13195008	1
Caelo	Tretinoin	14093502	4
Caelo	Tretinoin	14040507	1
Caelo	Tretinoin	14252801	1
Caelo	Tretinoin	14252702	4
Caelo	Tretinoin	1452802	1
Caelo	Tretinoin	15078303	1
Caelo	Tretinoin	15078308	1
Caelo	Tretinoin	15078305	2
Caelo	Tretinoin	151000701	1
Caelo	Tretinoin	1510007-02	1
Caelo	Tretinoin	15437301	1
Caelo	Tretinoin	15F01-B06-308856	1
Caelo	Tretinoin	15437303	11
Caelo	Tretinoin	16070003	1
Caelo	Tretinoin	16291503	6
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-324636	1
Caelo	Tretinoin	160405901	1
Caelo	Tretinoin	1517E-02563	1
Caelo	Tretinoin	17106102	8
Caelo	Tretinoin	16217108	3
Caelo	Tretinoin	17106103	1
Caelo	Tretinoin	171061025343	1
Caelo	Tretinoin	1604059-02	1
Caelo	Tretinoin	172773102	1
Caelo	Tretinoin	17305702	5
Caelo	Tretinoin	12959AX20	1
Caelo	Tretinoin	17305707	4
Caelo	Tretinoin	17357007	5
Caelo	Tretinoin	17305708	1
Caelo	Tretinoin	17305709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	1804005-01	5
Caelo	Tretinoin	17357008	3
Caelo	Tretinoin	18167401	5
Caelo	Tretinoin	18167301	1
Caelo	Tretinoin	18167403	1
Caelo	Tretinoin	18167408	1
Caelo	Tretinoin	18167309	8
Caelo	Tretinoin	18167410	1
Caelo	Tretinoin	15H31-B01	1
Caelo	Tretinoin	18167409	1
Caelo	Tretinoin	13278105	2
Caelo	Tretinoin	15239501	2
Caelo	Tretinoin	13278104	2
Caelo	Tretinoin	14252710	2
Caelo	Tretinoin	17305701	6
Caelo	Tretinoin	16070002	2
Caelo	Tretinoin	15078302	2
Caelo	Tretinoin	15078301	1
Caelo	Tretinoin	15078307	3
Caelo	Tretinoin	18167302	2
Caelo	Tretinoin	17357005	2
Caelo	Tretinoin	173057075597	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04	1
Caelo	Tretinoin	12D05-N08	1
Caelo	Tretinoin	12320207	1
Caelo	Tretinoin	14040504	5
Caelo	Tretinoin	1109014-02	1
Caelo	Tretinoin	13195002	14
Caelo	Tretinoin	131950002	1
Caelo	Tretinoin	13308004	4
Caelo	Tretinoin	15239502	5
Caelo	Tretinoin	16291502	5
Caelo	Tretinoin	16217122	1
Caelo	Tretinoin	17357001	7
Caelo	Tretinoin	17357009	2
Caelo	Tretinoin	17357002	1
Caelo	Tretinoin	19050001	1
Caelo	Tretinoin	14L24-B01-303157	2
Caelo	Tretinoin	14252706	2
Caelo	Tretinoin	11225511	1
Caelo	Tretinoin	16217107	1
Caelo	Tretinoin	12367103	2
Caelo	Tretinoin	1411016-01	1
Caelo	Tretinoin	17106101	3
Caelo	Tretinoin	16217120	1
Caelo	Tretinoin	20120601	1
Caelo	Tretinoin	13278102	4
Caelo	Tretinoin	17305711	1
Caelo	Tretinoin	1304028-02	3
Caelo	Tretinoin	1735707	1
Caelo	Tretinoin	18167307	2
Caelo	Tretinoin	14093503	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	11225515	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	12320211	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167401	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tretinoin	12023302	1
cealo	Tretinoin	13195002	1
Celo	Tretinoin	15437303	1
Celo/Kehr	Tretinoin	16217122	1
EuRho	Tretinoin	151007-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	16004059-02	1
EuRho/Sanacorp	Tretinoin	130402802	1
Eurimpharm	Tretinoin	1411016-01	1
Euro	Tretinoin	14111016-01	1
Euro OCT Pharma/Fiebig	Tretinoin	1604059-01	2
Euro OTC	Tretinoin	1402007	1
Euro OTC	Tretinoin	141107602	1
Euro OTC	Tretinoin	151000702	1
Euro OTC	Tretinoin	160405901	1
Euro OTC	Tretinoin	162010-02	1
Euro OTC	Tretinoin	130402802	1
Euro OTC	Tretinoin	140200701	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-01	20
Euro OTC	Tretinoin	12959AX20	2
Euro OTC	Tretinoin	161201001	1
Euro OTC	Tretinoin	180400501	1
Euro OTC	Tretinoin	18167405	1
Euro OTC	Tretinoin	190100101	2
Euro OTC	Tretinoin	190100102	1
Euro OTC	Tretinoin	18432003	1
Euro OTC	Tretinoin	1901001-02	1
Euro OTC	Tretinoin	190100-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-01	11
Euro OTC	Tretinoin	161210-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-02	12
Euro OTC	Tretinoin	1008021-02	1
Euro OTC	Tretinoin	10429AX21	1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-02	4
Euro OTC	Tretinoin	30042014A	1
Euro OTC	Tretinoin	130102802	1
Euro OTC	Tretinoin	141101602	1
Euro OTC	Tretinoin	151000	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-02	11
Euro OTC	Tretinoin	1109014-02	2
Euro OTC	Tretinoin	140007-02	1
Euro OTC	Tretinoin	13041028-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-01	9
Euro OTC	Tretinoin	1804005-01	23
Euro OTC	Tretinoin	1304028-01	7
Euro OTC	Tretinoin	1402007-01	5
Euro OTC	Tretinoin	14020007-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1612010-01	20
Euro OTC	Tretinoin	1901001-01	12
Euro/Gehe	Tretinoin	1604059-01	1
Euro/Noweda	Tretinoin	1612010-01	1
Euro/Sanacorp	Tretinoin	1604059-02	1
Euro OTC	Tretinoin	14101602	1
Euro OTC	Tretinoin	18167302	1
Euro OTC	Tretinoin	165070002	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-03	3
Euro OTC	Tretinoin	160405902	2
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-313216	1
Fagron	Tretinoin	18A10-B03-344364	1
Fagron	Tretinoin	11K29-N01	1
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287360	4
Fagron	Tretinoin	13C11-N06	2
Fagron	Tretinoin	13D30N14	1
Fagron	Tretinoin	14093505	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293224	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293594	1
Fagron	Tretinoin	1440104	1
Fagron	Tretinoin	1410001594	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-295551	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303152	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308722	6
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Fagron	Tretinoin	231115T	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04	3
Fagron	Tretinoin	1604059-01	1
Fagron	Tretinoin	16K03-B06-328388	5
Fagron	Tretinoin	16K03-B06	3
Fagron	Tretinoin	17273102	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341941	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-345784	2
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-347435	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341936	4
Fagron	Tretinoin	16F14B04325560	1
Fagron	Tretinoin	14009-804	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308856	2
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-324636	1
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287361	2
Fagron	Tretinoin	18j30B02358540	1
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-359836	1
Fagron	Tretinoin	16F14B04325560	1
Fagron	Tretinoin	12I06-N01	2
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-326181	2
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-325567	1
Fagron	Tretinoin	12I06-N01	1
Fagron	Tretinoin	170706TTRER-20151004	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-347436	1
Fagron	Tretinoin	20120601	1
Fagron	Tretinoin	14040504	1
Fagron	Tretinoin	13D30-N14-3365319091	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303157	3
Fargron	Tretinoin	16K03-B06-328388	1
Fargron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Fargron	Tretinoin	1402007-01	1
Fiebig	Tretinoin	1612010-01	1
Gatt-Koller	Tretinoin	606210909	1
Gatt-Koller	Tretinoin	1702180	1
Gatt-Koller	Tretinoin	1804193	1
Gehe	Tretinoin	15437303	1
Gehe	Tretinoin	1612010-01	1
GEHE	Tretinoin	19050001	1
Fagron	Tretinoin	13D30-N14	2
Caelo	Tretinoin	13B05-B02-287360	1
Caelo	Tretinoin	17305704	3
Caelo	Tretinoin	17305710	1
Euro OTC	Tretinoin	1612010-02	12
Euro OTC	Tretinoin	18062082	1
Gehe-Eurho 22.11.2017	Tretinoin	2171127Ma7	1
JENNE	Tretinoin	17K01-B05-341941	1
Kehr	Tretinoin	1604059-01	1
Krieger	Tretinoin	1612010-02	2
L10	Tretinoin	1612010-01	2
Noweda	Tretinoin	12023302	2
Noweda	Tretinoin	13D30-N14	1
Noweda	Tretinoin	15078307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Caelo	Tretinoin	13278101	1
Euro OTC	Tretinoin	12059AX20	1
Euro OTC	Tretinoin	140200703	1
Phoenix	Tretinoin	12367103	1
Phoenix	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
phönix	Tretinoin	1612010-01	1
Phönix	Tretinoin	1109014-02	1
Phönix	Tretinoin	14D09-B04	2
Phönix	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
Phönix	Tretinoin	1402007-02	1
Phönix WE:04.01.18 E.K. ...	Tretinoin	17273102	1
Caelo	Tretinoin	13308003	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-325560	2
Caelo	Tretinoin	16070001	1
Fagron	Tretinoin	17K01B05349946	1
Sanacorp	Tretinoin	12320302	1
Sanacorp	Tretinoin	12/06-N01	1
Sanacorp	Tretinoin	13308004	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-01	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-02	1
Sanacorp	Tretinoin	16217122	1
Sanacorp	Tretinoin	17357001	1
Sanacorp	Tretinoin	1804005-01	1
Caelo	Tretinoin	1901001-01	2
Fagron	Tretinoin	17K01-B05	2
Fagron	Tretinoin	1411016-01	1
Caelo	Tretinoin	12102904	2
Caelo	Tretinoin	1612010-01	4
WE:Phönix 20.08.2016 E. ...	Tretinoin	1510007-02	1
WE:Phönix 02.11..2016 ...	Tretinoin	1604059-01	1
Caelo	Tretinoin	15239503	2
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	8
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Nachprüfung	Tretinoin		1

- 99 133 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 922 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 069
Typ B	0	739	1	111 774
Typ C	0	552	75	99 133

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 % (> 99,8881 %)	88,0383 % (> 87,5598 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ornithinaspartat	26,30	—
Tetracain Base	32,31	—
Captopril	39,38	—
Kolophonium	40,03	—
Xylometazolinhydrochlorid	43,45	—
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	44,07	—
Mepivacainhydrochlorid	44,28	—
Ibuprofen	44,58	—
Ofloxacin	51,13	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22936	21940	2,82	44,21
21747	21747	0,00	43,57
21940	21940	0,00	44,40
22574	22574	0,00	44,17

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21878	21747	12,40	43,29
21757	21757	0,00	40,03

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Triamcinolon, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20564-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Triamcinolon, mikronisiert	7	1	27

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Triamcinolon, mikronisiert	
Triamcinolonacetonid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Triamcinolon, mi. ...	15106905	22273	45	20150527
Caelo	Triamcinolon, mi. ...	15106905	22605	40	20150527
Caelo	Triamcinolon, mi. ...	15106911	23508	40	20150527
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	12A03-N09	20730	40	20120117
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	12K07-N13	20936	80	AR-15-FG-003373-01
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	14B13-B30-316101	22840	40	20140311
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	18A19-B05-351174	24182	40	1811263
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	18A19-B05-351174	24182SI	32	1811263
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	18E09-B04-353921	24446	40	1907730

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 272 Spektren aus insgesamt 1905 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18E09-B04-353921	24446SI [†]	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295210	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295207	3
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	18092104	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106960	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	13J07-N08	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106902	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-316102	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11G26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11D28-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12F01-N19	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13D30-N15	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12D02-N14	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	NT1484M	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	15B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	16A13-B06	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293473	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12Do2-N14	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
L12	Triamcinolon, mikronisiert	17359001	1
Noweda 24.08.2015	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13C26-N04	1
Phönix	Triamcinolon, mikronisiert	NS0608M	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	100/AKD6	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	15106916	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	15106907	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106912	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	1

- 99 726 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 099 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 272
Typ B	0	165	35	112 314
Typ C	0	33	1	99 726

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 %)	82,5000 % (> 81,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,0588 % (> 88,2353 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednison	10,91	164,92
Ethinylestradiol	27,35	—
Magnesiumcitrat	29,38	—
Polymyxin-B-sulfat	29,84	—
Methylprednisolon	31,03	—
Bacitracin	32,32	44,71
Cyanocobalamin	37,00	—
Ambroxolhydrochlorid	44,94	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	44,96	—
Minoxidil	45,00	—
Gramicidin	46,04	—
Tyrothricin	48,13	—
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	48,75	—
Levothyroxin-Natrium	49,87	—
Estradiol-Hemihydrat	51,76	—
⋮	⋮	⋮
Dexamethason	>50	52,93
Prednisolon, mikronisiert	>50	78,12
Triamcinolonacetonid	>50	104,46
Budesonid, mikronisiert	>50	114,65
Erythromycin	>50	148,58
Betamethason, mikronisiert	>50	152,44
Prednicarbat, mikronisiert	>50	198,66
Betamethasonvalerat	>50	201,40
Capsaicin, natürlich	>50	213,86
Heparin-Natrium	>50	215,38
Norethisteronacetat	>50	470,52

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20936	20936	0,00	54,73
20730	20936	25,35	43,48
22840	20936	9,05	53,23
23508	20936	7,01	57,68
22273	20936	8,43	59,74
24446	24446	0,00	29,30

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24182	24182	0,00	12,38
22605	20936	7,45	57,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Triamcinolonacetonid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20765-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Triamcinolonacetonid	10	14	463

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Triamcinolonacetonid	
Triamcinolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 1](#)

Kalibrierproben

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
Caelo	Triamcinolonacet...	13256607	21061	100	AR-15-FG-003755-01
Caelo	Triamcinolonacet...	13379921	21587	60	1503634
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1303001-02	20910	40	20130815
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1211013-02	21072	30	20130417
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1508008	21883	60	20150902*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1601021	22313	45	20160119*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1605010	22572	40	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1605010	22572SI	25	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1608005	22752	40	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1608005	22752SI	22	20160906*
Fagron	Triamcinolonacet...	12E15-N03	20765	60	1412051
Fagron	Triamcinolonacet...	15C19-B06-308572	21962	60	20150402

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 087 Spektren aus insgesamt 1902 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	20769	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	190619	24509	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015	24333	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015	24629	40
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	21043	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473SI	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	190619	24509SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	21883SI [†]	30
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978SI	29
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015	24333SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015	24629SI	20
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	21962SI [†]	19

- 111 516 Spektren aus insgesamt 2279 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2266 Spektren von 550 *Apo-Ident*-Kunden aus 489 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 463 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 07.05.13 ek: 7,25EUR	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
A.H.D.	Triamcinolonacetonid	12301508	1
AHD	Triamcinolonacetonid	14355711	1
AHD	Triamcinolonacetonid	APU0544/315240T	1
AHD 03.03.2015	Triamcinolonacetonid	NT1430M	1
AHD 06.03.15 9,47	Triamcinolonacetonid	14355102	2
AHD 22.12.16 EK 29,74	Triamcinolonacetonid	16D14B11322136	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430103	6
AHD/Hedinger	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057901	7
Alliance Healthcare	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180500101	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	6
Allianz Healthcare	Triamcinolonacetonid	16080005-01	1
almirall/gehe	Triamcinolonacetonid	17120607	4
Anzag	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	17120605	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	120600801	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124805	7
apo ident	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
apoident	Triamcinolonacetonid	1508008-01	1
Apomix/Phönix	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289029	2
Apotheke Mildena	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/3162705	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	U0544/315240T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/315240T	3
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	15240T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/31524T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/316270T	2
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/317171T	1
Berkel AHK	Triamcinolonacetonid	14355101	3
Bombastus	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	2
Bombastus	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23_B07_2976618	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160800501	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220341	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1107212516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267721	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267707	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	1209040-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173710	5

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364429	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301501	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301508	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301504	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301509	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2513M02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301510	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301518	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	9081305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124804	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124803	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1811211	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1312407	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3041206	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124808	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233906	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124811	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379903	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	6051401	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379913	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379912	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188304	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379919	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188303	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14255104	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379922	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355102	17
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355711	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233901	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12031601	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	310320161	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233908	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	5430105	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160501001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430106	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094501	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	16092504	19
Caelo	Triamcinolonacetonid	1608005-01	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057903	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1703037	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057910	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170303701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120603	15
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120605	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120604	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057909	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120619	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120610	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120607	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-321318	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	17356306	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18010202-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	29091806	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100213	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100203	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100210	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100207	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-351889	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100220	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	1210-n09	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094514	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094512	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352343	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355103	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355702	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233905	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430108	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	1706601-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1805001-02	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124806	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301507	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1110005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345552	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170324T1612014-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302-T20181115Ma	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	120904002	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	42(18100213)	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057908	15
Caelo	Triamcinolonacetonid	16079502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358305	17
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100222	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1201506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14233904	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256604	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120606	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100205	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094504	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329447	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057905	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267720	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301515	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1355101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160102101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120618	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173704	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13e15-n03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124807	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256608	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379911	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355709	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1230517/16094502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1120717/16094502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14B01355979	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267710	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057906	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430105	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1720608	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124801	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233903	24
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233902	22
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124810	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188302	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355104	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355703	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233904	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094511	15
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-2	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1530102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120608	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100226	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	180102001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	4613E2516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124809	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1514Q2516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094506	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100204	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120207	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256603	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379904	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379914	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355712	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430107	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057902	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057907	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	17128606	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120620	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358303	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358304	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100206	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100225	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379905	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355704	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094513	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1801020-01	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100221	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120611	19
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094507	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057906	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057907	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17358302	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Triamcinolonacetonid	18100210	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Calo/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	16092504	1
cesar&lorenz/Phönix	Triamcinolonacetonid	13124801	1
Dr. Wolff	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Ebert/Euo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Eigen/Defektur	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
E-plus	Triamcinolonacetonid	17120610	2
Eurho	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	150800-08-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1508008-02	2
EuRho	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
EuRho / Phoenix	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
EuRho/ Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1601021-01	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
EuRho/Phoenix	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1307043-02	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Eurho/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
euro	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
Euro	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Euro / Noweda	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150400701	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181001501	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-02	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20130912-5	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1013I-02516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	121113-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-03	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3051402	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17061406	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	26081405	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-01	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	31101414	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29011503	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-01	12
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141213-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-01	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-02	17
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29081501	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010-01	35
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161006T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15121-b03-316123	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15430103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15081701	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161214-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15111740	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170601301	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	26011804	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706079-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	8031803	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17100002-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	5051816	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	23061808	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15121806	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1907044-01	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12G6008-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015-15	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1206008-01	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150800802	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005-01	35
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013-01	45
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	B0544/111404	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15042014A	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-02	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3022015A	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201301	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	28041728	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171002-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	11801020-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110005-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	111005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV0635M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	80616-5	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	12
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015-01	7
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020-01	27
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-02	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171302-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	PT49	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15041007-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171212T/1703037-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015-01	22
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180102001	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-01	16
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170303701	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-02	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233906	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181016181	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180500102	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-02	13
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14120130	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15404007-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14188304	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171613-01	1
euro/ Anzag	Triamcinolonacetonid	3315I02516	1
Euro/Noweda	Triamcinolonacetonid	161201401	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037-01	36
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009	1
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuroOCT/Gehe	Triamcinolonacetonid	1710002-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-01	16
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	130704301	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-01	50
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1602005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	160501001	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-02	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-02	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-01	7
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021-01	29
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020-1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-02	14
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233904	1
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	B0544/111040	2
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1211013-01	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-01	34
Fagron	Triamcinolonacetonid	4111408	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18c15-b05-350263	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08-N01	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061205	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13121201	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15/N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1210-N09	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	12110-N09	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	20031302	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	9041305	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061303	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS2236M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	44
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15N03	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5121302	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16011407	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	10
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297620	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K24N-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	411082-1-P	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13021408	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N26	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1326-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13126-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT0770M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1094M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289032	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01-296287	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	7041501	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30B01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297618	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	1412013-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	14k14-B05-302887	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-309194	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	1531-07-313596	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31B07	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318957	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/-N09	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318664	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07318664	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-328167	12
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332101	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11_322158	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-337464	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334196	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01_337464	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343458	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17c09-b01-340174	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05_348063	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-348063	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B-351889	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18c15-b05-349087	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352343	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-351889	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17h03-b12-343672	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343459	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-355724	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359868	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314046	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT077oM	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	Nw0635M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289030	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-319471	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329446	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345552	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-361523	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-350263	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325480	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-349087	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355104	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-Bo7-318664	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352630	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-357775	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NU0930M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B021-296287	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	289027	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340173	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325482	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1430M	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322135	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-336881	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0996M	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289025	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297620	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325481	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359867	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	3212U-02516 (NP)	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT0487M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289029	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-b04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX0241M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15B05347275	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-356853	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13e15-n03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D04-B11-325479	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15g31-b07-314046	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16-B07-318664	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343672	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	11N11-N10	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334197	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-357073	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11B22-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	13i26-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313596	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322158	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	NW2261M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329445	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX1540M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1703-B12-345553	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	ny0485m	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-348064	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13c13-n20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NV0262M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314047	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-321318	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345553	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NY0485M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	3
fargon	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	Nu2526M	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	2
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Fargon/Alliance HC	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	1
Fargon/Anzag	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	3
Fargon	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	1
Farmabios S.p.A./Caesar...	Triamcinolonacetonid	15233901	1
Fiebig	Triamcinolonacetonid	17057902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100209	5
Finteler Apotheke	Triamcinolonacetonid	17057910	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	700124-0007	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	12301510	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	13124805	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	160800501	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	16094501	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332103	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1706013-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	17358303	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	18100206	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	18100225	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094505	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	31117-1/16094502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1040417	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120606/1211117	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173707	5
Gehe/EuRo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Gehe/EuRo	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k14-B04-289032	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14_B11_328167	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14B11325479	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe/Fragon	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	1
Gehe/Phönix	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	1
Hirsch	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	2
Ichtyol/Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	3
Jenne	Triamcinolonacetonid	1805001-01	2
Jenne	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Kehr	Triamcinolonacetonid	1057902	1
Klenk	Triamcinolonacetonid	NS1680M	1
Fagon	Triamcinolonacetonid	17C-09-B01-334197	1
Fagon	Triamcinolonacetonid	15G31B07313597	1
Martinus-Apotheke	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Midas	Triamcinolonacetonid	16094511	1
Midas	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	1
Midas Göttingen	Triamcinolonacetonid	16094504	1
Newchem	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
NEWCHEM / Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15040007-01	1
Newchem S. p. A. / Noweda	Triamcinolonacetonid	17120608	1
Newchem S.P.A	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
NEWCHEM S.P.A.	Triamcinolonacetonid	NV0994M	1
Newchem S.p.A./Caesar &...	Triamcinolonacetonid	1543015	1
Newchem Spa (site)	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Newchem/ Noweda	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Newchem/AHD	Triamcinolonacetonid	1407044-02	1
Newchem/Fiebig	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Newchem/Kehr	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Noveda	Triamcinolonacetonid	12301518	1
noweda	Triamcinolonacetonid	13256604	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1112023-02	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301501	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301509	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233903	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	16094514	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057908	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057905	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	1703037-01	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120606	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120611	1
Noweda/ NEWCHEM	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379906	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379901	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355708	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	170547902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	3
Oberlinden Apotheke	Triamcinolonacetonid	B0544/114010	1
Oberlinden- Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
Oberlinden-Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201302	4
Phoenix	Triamcinolonacetonid	13126-N11	2
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355708	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
Phoenix WE 16.03.17 EK...	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233903-20160615Ma9	1
phoenix-06.11.18	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
phönix	Triamcinolonacetonid	15430107	1
phönix	Triamcinolonacetonid	15233906	1
phönix	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13379902	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	17057908	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1903015	1
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Phönix W.E: 16.04.2018 ...	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16014-B12-3231318	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173705	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-014	1
sanacorp	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13124807	2
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1326N11	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	100/AKD4	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15430108	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17120605	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17358305	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345553	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	NY0485M	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355101	12
Fagron	Triamcinolonacetonid	C22H25CIN209	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	NS0571M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	93/AD1	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	95/AKD34	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	100/AKD2	1
Sittig	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
VDL	Triamcinolonacetonid	13379903	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173701	5
WE: 08.12.2015	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	1
	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid		3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	21
Fagron	Triamcinolonacetonid		2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	1

- 97 494 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 645 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 087
Typ B	0	998	0	111 516
Typ C	0	2238	28	97 494

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 % (> 99,8881 %)	98,7643 % (> 98,6320 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dexamethason	8,08	79,93
Betamethason, mikronisiert	28,92	142,61
Prednisolon, mikronisiert	31,02	95,11
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	35,72	—
Cyanocobalamin	36,65	—
Erythromycin	42,29	95,48
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	42,67	—
Natriumedetat	42,91	—
Dexamethasonacetat	44,51	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
⋮	⋮	⋮
Betamethasonvalerat	>50	55,43
Bacitracin	>50	68,49
Budesonid, mikronisiert	>50	95,16
Prednicarbat, mikronisiert	>50	117,23
Prednison	>50	138,30
Capsaicin, natürlich	>50	163,64
Triamcinolon, mikronisiert	>50	179,54
Norethisteronacetat	>50	264,31
Heparin-Natrium	>50	386,21

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20765	20765	0,00	8,96
22572	22572	0,00	9,69
21587	21587	0,00	14,31
22313	22313	0,00	10,78
21061	21061	0,00	9,93
21962	21061	2,34	11,40
21883	21883	0,00	10,91
22752	22752	0,00	8,08
20910	21061	1,99	9,11
21072	21061	1,86	9,36

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triclosan**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20005-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Triclosan	8	10	456

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
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 320 943 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.
- 108 259 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triclosan	160846	22453	60
Caelo	Triclosan	162808	22775	40
Caelo	Triclosan	171498	23315	40
Caelo	Triclosan	180814	24048	40
Caelo	Triclosan	182537	24387	40
Euro OTC	Triclosan	1607002	22674	40
Euro OTC	Triclosan	1705011	23425	40
Euro OTC	Triclosan	1708025	23699	40
Euro OTC	Triclosan	1801049	23964	40
Euro OTC	Triclosan	1901006	24466	40

- 112094 Spektren aus insgesamt 2285 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2822 Spektren von 561 *Apo-Ident*-Kunden aus 479 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 449 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D.	Triclosan	12L06-N01	1
agron/ Noweda	Triclosan	13A11-N03	1
AHC 02.09.13 EK9,04	Triclosan	13D02-N02	1
AHD	Triclosan	17081723	1
Caelo	Triclosan	17081703	11
Caelo	Triclosan	13D02-No2	1
AHD 17.01.15	Triclosan	13L18-B35-289992	1
Caelo	Triclosan	15203606	8
Caelo	Triclosan	16280810	1
AHL	Triclosan	1801049-01	2
Caelo	Triclosan	12276827	1
ALH	Triclosan	1607002-01	2
Allianc.Healthc../Apomix	Triclosan	14F23-B02-295760	1
Alliance Health 26.11.2...	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12G09-N09	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12L06-N01	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13D02-N02	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13L-18-835	1
Alliance Healthcare	Triclosan	16084608	1
Euro OTC	Triclosan	190100601	1
Fagron	Triclosan	13H08-N-10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	13D02-N-02	1
Alliance Healthcare/Fis...	Triclosan	13H09-N01	1
Allianz	Triclosan	1801049-01	1
Anzag	Triclosan	12G09-N09	2
Anzag	Triclosan	5846205	1
Anzag	Triclosan	12G17-N04	3
Anzag	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Anzag	Triclosan	1607002-01	2
Anzag	Triclosan	1701032-02	1
anzag 20.11.2013	Triclosan	12359114	1
Anzag 4.12.12 ek:8,89	Triclosan	12G17-N04	1
Fagron	Triclosan	13a11n03	1
Caelo	Triclosan	17081720	15
Caelo	Triclosan	12003201	3
Apomix/Noweda	Triclosan	1406032-01	2
Apotheke an der Bornhei...	Triclosan	16280817	3
BASF	Triclosan	1505009-01	1
BASF	Triclosan	1708025-01	1
BASF Chem trade GmbH/Ph...	Triclosan	5846205	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-No3	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13D02-N02	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	10006226	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
BASF Grenzach/Noweda	Triclosan	5900346	1
Beiersdorf	Triclosan	14F23-B02-295764	1
Bionorica/Phönix	Triclosan	1708025-01	1
Bombastus	Triclosan	12359111	1
Bombastus	Triclosan	12L06-N01	2
Bombastus	Triclosan	17081726	1
Caelo	Triclosan	13A11-N03	2
Caelo	Triclosan	12359107	1
Caelo	Triclosan	3041408	1
Caelo	Triclosan	17149812	7
Caelo	Triclosan	11076716	1
Caelo	Triclosan	12003205	7
Caelo	Triclosan	11076717	2
Caelo	Triclosan	12145902	5
Caelo	Triclosan	5012E-03402	1
Caelo	Triclosan	12145906	6
Caelo	Triclosan	12145908	7
Caelo	Triclosan	20021304	1
Caelo	Triclosan	12145909	10
Caelo	Triclosan	11238011	1
Caelo	Triclosan	12145907	9
Caelo	Triclosan	12145917	1
Caelo	Triclosan	12359104	6
Caelo	Triclosan	12359110	5
Caelo	Triclosan	12359111	7
Caelo	Triclosan	13247903	1
Caelo	Triclosan	13247904	11
Caelo	Triclosan	13H08-N10	2
Caelo	Triclosan	16021306	1
Caelo	Triclosan	15121202	1
Caelo	Triclosan	13391801	2
Caelo	Triclosan	13391804	9
Caelo	Triclosan	13391807	3
Caelo	Triclosan	14052102	11
Caelo	Triclosan	bhfdd	1
Caelo	Triclosan	13L18B35289993	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	8081401	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Caelo	Triclosan	14121207	9
Caelo	Triclosan	14052105	1
Caelo	Triclosan	1412109	1
Caelo	Triclosan	14F23B02293859	1
Caelo	Triclosan	14211207	1
Caelo	Triclosan	14121204	8
Caelo	Triclosan	23121409	1
Caelo	Triclosan	14121210	10
Caelo	Triclosan	14121215	13
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295760	1
Caelo	Triclosan	14205901	5
Caelo	Triclosan	150103201	1
Caelo	Triclosan	1505009	1
Caelo	Triclosan	15203603	13
Caelo	Triclosan	1520603	1
Caelo	Triclosan	1501032-02	1
Caelo	Triclosan	15301501	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-311161	1
Caelo	Triclosan	15301504	10
Caelo	Triclosan	1503603	1
Caelo	Triclosan	1530105	1
Caelo	Triclosan	15301511	7
Caelo	Triclosan	160084601	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Caelo	Triclosan	16084602	8
Caelo	Triclosan	160846	1
Caelo	Triclosan	16084609	3
Caelo	Triclosan	16084606	4
Caelo	Triclosan	1602003-01	2
Caelo	Triclosan	16084618	13
Caelo	Triclosan	162808	1
Caelo	Triclosan	160846018	1
Caelo	Triclosan	12680801	1
Caelo	Triclosan	16084620	1
Caelo	Triclosan	16280811	13
Caelo	Triclosan	16280816	13
Caelo	Triclosan	1609005-02	1
Caelo	Triclosan	16280803	4
Caelo	Triclosan	1628082	1
Caelo	Triclosan	17081706	2
Caelo	Triclosan	170817075274	1
Caelo	Triclosan	17081710	15
Caelo	Triclosan	16280817	9
Caelo	Triclosan	17081711	12
Caelo	Triclosan	17081709	14
Caelo	Triclosan	1609005	1
Caelo	Triclosan	170817	1
Caelo	Triclosan	16280874	1
Caelo	Triclosan	17081724	18
Caelo	Triclosan	228711-514	1
Caelo	Triclosan	6121711	1
Caelo	Triclosan	17149806	6
Caelo	Triclosan	17149807	11
Caelo	Triclosan	170802501	1
Caelo	Triclosan	170817265507	1
Caelo	Triclosan	17149817	6
Caelo	Triclosan	170802-01	1
Caelo	Triclosan	1708173	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	17149813	12
Caelo	Triclosan	17149824	5
Caelo	Triclosan	1714930	1
Caelo	Triclosan	1748912	1
Caelo	Triclosan	17149827	9
Caelo	Triclosan	16071801	1
Caelo	Triclosan	17149814	8
Caelo	Triclosan	17149821	20
Caelo	Triclosan	171499808	1
Caelo	Triclosan	17149815	9
Caelo	Triclosan	1714926	1
Caelo	Triclosan	18081405	19
Caelo	Triclosan	18081410	6
Caelo	Triclosan	18253701	3
Caelo	Triclosan	1801417	1
Caelo	Triclosan	18081414	11
Caelo	Triclosan	18253709	10
Caelo	Triclosan	18253715	1
Caelo	Triclosan	18253716	8
Caelo	Triclosan	18253717	1
Caelo	Triclosan	13391802	4
Caelo	Triclosan	18253702	7
Caelo	Triclosan	11238003	2
Caelo	Triclosan	17801712	1
Caelo	Triclosan	11238004	1
Caelo	Triclosan	17081725	14
Caelo	Triclosan	13D02-N02	7
Caelo	Triclosan	14052103	13
Caelo	Triclosan	16280819	7
Caelo	Triclosan	1705011-01	5
Caelo	Triclosan	17149825	13
Caelo	Triclosan	17081716-T20180112Ma	1
Caelo	Triclosan	12359109	3
Caelo	Triclosan	17149801	5
Caelo	Triclosan	15301514	1
Caelo	Triclosan	16084611	16
Caelo	Triclosan	18253705	7
Caelo	Triclosan	16280801	24
Caelo	Triclosan	18081415	15
Caelo	Triclosan	18253714	2
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310035/201	1
Caelo	Triclosan	12003202	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Caelo	Triclosan	12003210	5
Caelo	Triclosan	12359106	11
Caelo	Triclosan	17149813-T20181115Ma	1
Caelo	Triclosan	14205902	9
Caelo	Triclosan	17081723	5
Caelo	Triclosan	15C10-B06-312982	3
Caelo	Triclosan	1808414	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310037	2
Caelo	Triclosan	17149819	10
Caelo	Triclosan	17K02-B06_343544	2
Caelo	Triclosan	15G07-B03-30039	1
Caelo	Triclosan	14121203	8
Caelo	Triclosan	14121214	10
Caelo	Triclosan	2317I-03402	1
Caelo	Triclosan	17149822	7
Caelo	Triclosan	1125204	1
Caelo	Triclosan	12L06-N01/0005900346	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	12106-n01	1
Caelo	Triclosan	517E-03402	1
Caelo	Triclosan	17081716	12
Caelo	Triclosan	17081726	6
Caelo	Triclosan	18081403	9
Caelo	Triclosan	10206240	1
Caelo	Triclosan	12145901	5
Caelo	Triclosan	12L06-N01	7
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310035	1
Caelo	Triclosan	16084608	16
Caelo	Triclosan	12G17-N04	2
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289986	2
Caelo	Triclosan	13L18B35289986	1
Caelo	Triclosan	18081416	8
Caelo	Triclosan	17081707	21
Caelo	Triclosan	15301512	5
Caelo	Triclosan	182537052	1
Caelo	Triclosan	13247805	1
Caelo	Triclosan	1701032-01	2
Caelo	Triclosan	16280824	2
Caelo	Triclosan	12145910	11
Caelo	Triclosan	14052101	5
Caelo	Triclosan	16084607	10
Caelo	Triclosan	16280821	2
Caelo	Triclosan	18081401	8
Caelo	Triclosan	18081406	11
Caelo	Triclosan	17149812-20180619Ma4	1
Caelo	Triclosan	14205905	5
Caelo	Triclosan	18081413	16
Caelo	Triclosan	18253712	6
Caelo	Triclosan	18081408	19
Caelo	Triclosan	13H09-N01	7
Caelo	Triclosan	13247905	10
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Caelo	Triclosan	15203604	10
Caelo	Triclosan	15301502	13
Caelo	Triclosan	5203607	1
Caelo	Triclosan	15301506	15
Caelo	Triclosan	16084603	9
Caelo	Triclosan	16084617	1
Caelo	Triclosan	16280805	2
Caelo	Triclosan	16280808	15
Caelo	Triclosan	16280818	7
Caelo	Triclosan	17081704	1
Caelo	Triclosan	17081713	6
Caelo	Triclosan	17081702	1
Caelo	Triclosan	1149806	1
Caelo	Triclosan	17149808	24
Caelo	Triclosan	18081417	15
Caelo	Triclosan	18253711	1
Caelo	Triclosan	15301510	2
Caelo	Triclosan	12359114	1
Caelo	Triclosan	15203607	12
Caelo	Triclosan	162820817	1
Caelo	Triclosan	17081714	7
Caelo	Triclosan	17081721	15
Caelo	Triclosan	17149805	5
Caelo	Triclosan	17081722	22
Caelo	Triclosan	17149809	29
Caelo	Triclosan	17149820	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	18081402	7
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289992	2
Caelo	Triclosan	14F23-B02	1
Caelo	Triclosan	15301505	10
Caelo	Triclosan	150704101	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-310031	3
Caelo	Triclosan	15C10-B06-310031	1
Caelo	Triclosan	16280802	18
Caelo	Triclosan	16280809	5
Caelo	Triclosan	1714819	1
Caelo	Triclosan	18253706	8
Caelo	Triclosan	18253707	15
Caelo	Triclosan	18253721	2
Caelo	Triclosan	18253708	8
Caelo	Triclosan	171498085598	1
Caelo	Triclosan	12359105	7
Caelo	Triclosan	13247908	2
Caelo	Triclosan	14121220	1
Caelo	Triclosan	14121211	8
Caelo	Triclosan	14211211	1
Caelo	Triclosan	15203608	11
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310038	1
Caelo	Triclosan	16084601	6
Caelo	Triclosan	15301513	1
Caelo	Triclosan	17081717	3
Caelo	Triclosan	18081407	13
Caelo	Triclosan	18253710	1
Caelo	Triclosan	1719814	1
Caeo/Noweda	Triclosan	15301505	1
Caolo	Triclosan	17149809	1
Caolo/Noweda	Triclosan	13247905	1
Caolo/Phönix	Triclosan	18081416	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	16280811	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	1609005-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	17149821	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081417	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253706	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081410	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253707	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253702	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253705	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253714	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Triclosan	18081417	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Triclosan	18253708	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Triclosan	17149812	1
Caesar & Loretz/AHC	Triclosan	16084603	2
Caesar & Loretz/AHD	Triclosan	14121209	1
Caesar u Loretz	Triclosan	15301503	1
Caesar und Loretz	Triclosan	15301502	1
Caesar&Lorenz	Triclosan	17081707	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16084609	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16280808	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	14121215	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	15203603	2
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Triclosan	15301505	1
Caesar&Loretz,AHC,12.12...	Triclosan	16084618	1
caesar&lorenz,Phönix	Triclosan	15203607	1
Caesar&lorenz,Phönix	Triclosan	15203606	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12145910	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12359104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Lorenz	Triclosan	13247904	1
Caleo/Phönix	Triclosan	17081711	1
Cealo	Triclosan	17081723	1
Cealo	Triclosan	71215/1Gie	1
Cealo/AHD	Triclosan	14F23-B02-295947	1
Cealo/Gehe	Triclosan	17149807	1
DAB 2008	Triclosan	12003201	2
Delta Apotheke	Triclosan	17149822	1
E Plus	Triclosan	16280808	1
E Plus	Triclosan	17081705	1
ebe a	Triclosan	14121207	1
Eigenproduktion	Triclosan	13A11-N03	1
EuRho	Triclosan	1107030-01	2
EuRho	Triclosan	1202018-01	1
EuRho	Triclosan	1206034-02	2
EuRho	Triclosan	1408024-01	1
EuRho	Triclosan	151004501	1
EuRho	Triclosan	1705011-01	1
EuRho / 30	Triclosan	1401038-01	1
EuRho/Phoenix	Triclosan	1401038-01	1
EuRho/Phönix	Triclosan	1307050-01	2
EuRhoNoweda	Triclosan	1602003-01	1
Euro OCT/Noweda	Triclosan	1501032-02	1
Euro OTC	Triclosan	CHB1303011-01	1
Euro OTC	Triclosan	160700201	1
Euro OTC	Triclosan	160900502	1
Euro OTC	Triclosan	170103202	1
Euro OTC	Triclosan	120203-02	1
Euro OTC	Triclosan	1211025-01	11
Euro OTC	Triclosan	130301101	1
Euro OTC	Triclosan	140103801	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-01	10
Euro OTC	Triclosan	140603201	1
Euro OTC	Triclosan	700228	1
Euro OTC	Triclosan	15203607	3
Euro OTC	Triclosan	1602003-01	24
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312982	1
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310036	1
Euro OTC	Triclosan	160531T	1
Euro OTC	Triclosan	16047002-01	1
Euro OTC	Triclosan	12276024	1
Euro OTC	Triclosan	170113T1609005-01	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-01	15
Euro OTC	Triclosan	170501101	2
Euro OTC	Triclosan	17081703	1
Euro OTC	Triclosan	1708025_01	1
Euro OTC	Triclosan	17149806	1
Euro OTC	Triclosan	17080-01	1
Euro OTC	Triclosan	17149815	1
Euro OTC	Triclosan	1708025-01	27
Euro OTC	Triclosan	170526T/1701032-02	1
Euro OTC	Triclosan	170511-01	1
Euro OTC	Triclosan	1408024-01	6
Euro OTC	Triclosan	4486611	2
Euro OTC	Triclosan	1107030-01	3
Euro OTC	Triclosan	1202018-01	1
Euro OTC	Triclosan	150500901	1
Euro OTC	Triclosan	1510045-01	12
Euro OTC	Triclosan	1607002-01	27
Euro OTC	Triclosan	120603402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1609005-02	21
Euro OTC	Triclosan	5860088	1
Euro OTC	Triclosan	1705011-01	29
Euro OTC	Triclosan	18253706	2
Euro OTC	Triclosan	1505009-01	11
Euro OTC	Triclosan	1206034-01	1
Euro OTC	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Euro OTC	Triclosan	1507041-01	6
Euro OTC	Triclosan	12276023	1
Euro OTC	Triclosan	16084614	1
Euro OTC	Triclosan	171121T/1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	160702-01	1
Euro OTC	Triclosan	1303011-01	5
Euro OTC	Triclosan	190100602	1
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Euro OTC	Triclosan	170825-01	1
Euro OTC	Triclosan	180149-01	1
Euro OTC	Triclosan	169005-02	1
Euro OTC	Triclosan	15150229	2
Euro OTC	Triclosan	1701032_01	1
Euro OTC	Triclosan	151004501	1
Euro OTC	Triclosan	1801049-21	1
Euro OTC	Triclosan	1901006-01	11
Euro OTC	Triclosan	1206034-02	3
Euro OTC	Triclosan	1307050-01	6
Euro OTC	Triclosan	1245	1
Euro UTC	Triclosan	1510045-01	1
Euro/Anzag	Triclosan	1607002-01	1
Euro/Gehe	Triclosan	1602003-01	1
Euro/Noweda	Triclosan	1607002-01	1
Euro/Phönix	Triclosan	170103201	1
Euro/Phönix	Triclosan	160900502	1
Euroct/Gehe	Triclosan	1510045-01	2
Euroo/direkt	Triclosan	1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312981	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-02	12
Euro OTC	Triclosan	1501032-02	4
Euro OTC	Triclosan	13H08-N10	1
Euro OTC	Triclosan	17081722	1
Euro OTC	Triclosan	15058946	2
Euro OTC	Triclosan	1401038-01	10
Euro OTC	Triclosan	1202018-02	2
Euro OTC	Triclosan	1801049-01	7
Euro OTC	Triclosan	170132-01	1
Euro OTC	Triclosan	1609005-01	26
Euro OTC	Triclosan	17K02-B06-343548	2
Euro OTC	Triclosan	160200301	1
Euro OTC	Triclosan	170802501	1
Europ Ots Pharma	Triclosan	13D02-N02	1
Fagro/Gehe	Triclosan	13H08-N10	1
Fagro/Sanacorp	Triclosan	TCS0214037	1
Fagron	Triclosan	90000383	1
Fagron	Triclosan	6012014E	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310032	4
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312981	24
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343543	1
Fagron	Triclosan	11H09-N02	6
Fagron	Triclosan	12C21-N05	22
Fagron	Triclosan	12G09-N09	5
Fagron	Triclosan	1209213402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	12G17-N04	29
Fagron	Triclosan	2901313402	1
Fagron	Triclosan	11A05-N13	1
Fagron	Triclosan	12G17N04	1
Fagron	Triclosan	13A11-N03	10
Fagron	Triclosan	13A11N03	1
Fagron	Triclosan	13D02-N02	64
Fagron	Triclosan	12106-n01	1
Fagron	Triclosan	2513Q-03402	1
Fagron	Triclosan	13D02N02	1
Fagron	Triclosan	13092012C	1
Fagron	Triclosan	13H08-N10	30
Fagron	Triclosan	13H08N10	2
Fagron	Triclosan	1006226	1
Fagron	Triclosan	9000383	2
Fagron	Triclosan	14022014C	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289988	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289986	5
Fagron	Triclosan	13L18B35289987	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289983	10
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	12
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289987	6
Fagron	Triclosan	2914E-03402	1
Fagron	Triclosan	18082014B	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289993	3
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289995	6
Fagron	Triclosan	13H09N01	2
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289994	6
Fagron	Triclosan	13L18-B35_289995	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289992	2
Fagron	Triclosan	106666066	1
Fagron	Triclosan	10112014C	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-293852	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295765	5
Fagron	Triclosan	14F-B02-293859	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295763	3
Fagron	Triclosan	14F23B02295763	1
Fagron	Triclosan	190615A	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295758	10
Fagron	Triclosan	14F23B02300219	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310037	13
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310041	1
Fagron	Triclosan	15G07B03310037	1
Fagron	Triclosan	15G01-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310039	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-311161	11
Fagron	Triclosan	15C10B06311161	2
Fagron	Triclosan	15c10-B06-311161	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312982	12
Fagron	Triclosan	15C10-B06	5
Fagron	Triclosan	15c10-b06-312980	1
Fagron	Triclosan	15G07	1
Fagron	Triclosan	15C10B06312982	1
Fagron	Triclosan	15C10B06312983	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312980	5
Fagron	Triclosan	15g07-b03-310035	1
Fagron	Triclosan	151010-B06-312984	1
Fagron	Triclosan	15C10-806-312981	1
Fagron	Triclosan	K001-1/14/12/823	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	1708025-01	1
Fagron	Triclosan	17149817	2
Fagron	Triclosan	17148812	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343547	3
Fagron	Triclosan	14F23-Bo2-295947	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343544	2
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310038	6
Fagron	Triclosan	10J18-N01	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295947	4
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310035	8
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343546	2
Fagron	Triclosan	434083	1
Fagron	Triclosan	12L06-N01	33
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295760	9
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295759	9
Fagron	Triclosan	TCS0214037	2
Fagron	Triclosan	13D02-N02	1
Fagron	Triclosan	11L19-N11	6
Fagron	Triclosan	13H09-No1	1
Fagron	Triclosan	11J28-N02	4
Fagron	Triclosan	15G07B03310040	1
Fagron	Triclosan	12G17-n04	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289984	4
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295757	1
Fagron	Triclosan	15203604	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06	6
Fagron	Triclosan	16084614	1
Fagron	Triclosan	12c21-n05	3
Fagron	Triclosan	15G047-B03-0001	1
Fagron	Triclosan	16084603	1
Fagron	Triclosan	5846205	2
Fagron	Triclosan	13Do2-N02	1
Fagron	Triclosan	10006226	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310031	5
Fagron	Triclosan	17149815	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295761	11
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289	1
Fagron	Triclosan	160614	1
Fagron	Triclosan	700228-0005	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295762	3
Fagron	Triclosan	200315B	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295756	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312983	7
Fagron	Triclosan	17081702	1
Fagron	Triclosan	13h08-n10	1
Fagron	Triclosan	13H08-N100450/1231	1
Fagron	Triclosan	13H09-N01	57
Fagron	Triclosan	15C-B06-312982	1
Fagron	Triclosan	13d02-N02	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35	12
Fagron	Triclosan	13L-18-B35-289985	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295764	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02	5
Fagron	Triclosan	14F23-B02_295756	1
Fagron	Triclosan	11777748	4
Fagron	Triclosan	14F23-B02-300219	7
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310036	3
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295758	1
Fagron	Triclosan	17G07-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06_312980	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	4394083	1
Fagron	Triclosan	1214I03402	1
Fagron	Triclosan	13L18-35-289995	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310040	5
Fagron	Triclosan	10666066	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-2959947	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-3161	1
Fagron	Triclosan	15301510	1
Fagron	Triclosan	15c10-b06-312981	1
Fagron	Triclosan	12g17-n04	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295757	4
Fagron	Triclosan	15G07-B03	3
fargon	Triclosan	12G17-N04	1
Fargon	Triclosan	4394403	1
Fargon	Triclosan	12C21-N05	1
Fargon	Triclosan	13D02-N02	2
Fargon	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Faron	Triclosan	14F23-B02-300219	2
Fiebig	Triclosan	16280811	1
Fiebig	Triclosan	17149819	1
Fiebig	Triclosan	17149814	1
Fiebig	Triclosan	17149813	1
Fiebig	Triclosan	17149821	1
Fiebig	Triclosan	18081413	2
Fischar/Gehe	Triclosan	13D02-N02	1
Fragron	Triclosan	13D02-N02	1
Fragron	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Gehe	Triclosan	11J28-N02	1
Gehe	Triclosan	12145910	1
Gehe	Triclosan	12106-n01	1
Gehe	Triclosan	13A11-N03	1
Gehe	Triclosan	12359105	1
Gehe	Triclosan	12359104	1
Gehe	Triclosan	13D02-N02	1
Gehe	Triclosan	12359112	1
Gehe	Triclosan	12359114	1
Gehe	Triclosan	13391804	2
Gehe	Triclosan	13391811	1
Gehe	Triclosan	14052105	1
Gehe	Triclosan	1408024-01	2
Gehe	Triclosan	14121210	1
Gehe	Triclosan	14121211	1
Gehe	Triclosan	14205904	1
Gehe	Triclosan	1505009-01	1
Gehe	Triclosan	16084614	1
Gehe	Triclosan	16280801	2
Gehe	Triclosan	16280811	1
Gehe	Triclosan	16280808	1
Gehe	Triclosan	1701032-01	1
Gehe	Triclosan	1705011-01	1
Gehe	Triclosan	17149816	1
GEHE	Triclosan	1701032-01	1
GEHE	Triclosan	17081710	1
GEHE	Triclosan	1701032-02	1
GEHE	Triclosan	17149824	1
GEHE	Triclosan	18253724	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289984	1
Caelo	Triclosan	11777748	3
GEHE 17.06.2014	Triclosan	14052102	1
GEHE 22.04.2014	Triclosan	13391804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	14205904	6
Caelo	Triclosan	15301503	10
Euro OTC	Triclosan	14121204	1
Fagron	Triclosan	17149814	3
Fagron	Triclosan	13L18B35289984	1
Gehe/Fragon	Triclosan	15C10B06312981	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02295757	1
Gehe-Fragon	Triclosan	14F23B02300219	2
Gehe-Fragon	Triclosan	15G07B03310036	2
Caelo	Triclosan	16084610	8
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13H09-N01	2
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35	1
Henry Lamotte/ Noweda	Triclosan	15203606	1
Ichthyol Gesellschaft//...	Triclosan	1701032-02	1
Klosterring	Triclosan	18081405	1
Kremer/Phönix	Triclosan	15/157/T	1
Krieger	Triclosan	12g17-N04	1
Fagron	Triclosan	15607-B03-310035	1
Kumar Organic/Noweda	Triclosan	15C10-B06	1
L12	Triclosan	16280819	1
L12	Triclosan	1628081917181722	1
L12	Triclosan	18081408	1
Caelo	Triclosan	170501101	1
L30/Alliance	Triclosan	1607002-01	1
Midas	Triclosan	17081714	2
Midas	Triclosan	17081721	1
Midas	Triclosan	17149819	1
Midas	Triclosan	17149815	1
Nowed 18.12.2014	Triclosan	14121210	2
noweda	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Noweda	Triclosan	12359107	1
Noweda	Triclosan	12G17-N04	2
Noweda	Triclosan	13247903	1
Noweda	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Noweda	Triclosan	15203603	2
Noweda	Triclosan	15203604	1
Noweda	Triclosan	1408024-01	1
Noweda	Triclosan	16280818	1
Noweda	Triclosan	17081703	1
Noweda	Triclosan	17081711	1
Noweda	Triclosan	17149801	1
Noweda	Triclosan	1705011-01	1
Bombastus	Triclosan	13L18-35-289984	1
Caelo	Triclosan	17081705	8
Noweda/EuRo	Triclosan	1801049-01	1
Fagron	Triclosan	13H09-N011296/2856	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295948	4
Fagron	Triclosan	14F23B02295758	1
Fagron	Triclosan	15C10B06310031	2
Euro OTC	Triclosan	1801049	1
phoenix	Triclosan	17081707	2
Phoenix	Triclosan	12003202	1
Phoenix	Triclosan	14205903	1
Phoenix	Triclosan	15C10-B06	1
Phoenix	Triclosan	16084614	1
Phoenix	Triclosan	1701032-01	1
Phoenix	Triclosan	1701032-02	1
Phoenix	Triclosan	17149809	1
Phoenix	Triclosan	17K02-B06-343547	1
Phoenix 19.11.14	Triclosan	14121207	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	12359108	13
Phonix	Triclosan	13L18-B35	1
phönix	Triclosan	17081712	1
Phönix	Triclosan	12145908	1
Phönix	Triclosan	12L06-N01	1
Phönix	Triclosan	12359111	1
Phönix	Triclosan	12359109	1
Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289995	2
Phönix	Triclosan	13L8-B35	1
Phönix	Triclosan	1516A-03402	1
Phönix	Triclosan	16280801	1
Phönix	Triclosan	16280811	2
Phönix	Triclosan	17081725	1
Phönix Berlin / Lamotte	Triclosan	17081711	1
Caelo	Triclosan	12359112	8
Phönix Gotha	Triclosan	13391807	1
Phönix Gotha	Triclosan	1408024-01	2
Caelo	Triclosan	14205903	11
Caelo	Triclosan	16084614	15
Caelo	Triclosan	17081712	12
Euro OTC	Triclosan	1550229	1
Raben-Apotheke Mildenau	Triclosan	13L18-B35-289984	2
Rondell Apotheke	Triclosan	11965460	1
Sana 06.11.14 EK 3,38	Triclosan	14121209	1
sana corp	Triclosan	12359106	1
sanacorp	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Sanacorp	Triclosan	12359105	2
Sanacorp	Triclosan	12359106	1
Sanacorp	Triclosan	13D02-N02	1
Sanacorp	Triclosan	13247904	2
Sanacorp	Triclosan	13391807	2
Sanacorp	Triclosan	26/AKD1	1
Sanacorp	Triclosan	14052103	1
Sanacorp	Triclosan	14121211	1
Sanacorp	Triclosan	28/AKD4	1
Sanacorp	Triclosan	14121215	1
Sanacorp	Triclosan	1505009-01	1
Sanacorp	Triclosan	151004501	1
Sanacorp	Triclosan	17081725	1
Sanacorp	Triclosan	17149806	1
Sanacorp	Triclosan	17149812	1
Sanacorp	Triclosan	17149808	1
Sanacorp	Triclosan	17149814	1
Sanacorp	Triclosan	18081415	1
Sanacorp	Triclosan	18253702	1
Caelo	Triclosan	1507041-01	2
Caelo	Triclosan	1607002-01	2
Sanacorp WE: 30.04.18 E...	Triclosan	1708025-01	1
Sanacorp WE:05.09.16 ...	Triclosan	1602003-01	2
Caelo	Triclosan	12c21-n05	1
Fagron	Triclosan	C12H7C1302	1
Caelo	Triclosan	11238009	2
Caelo	Triclosan	AKD12	1
Fagron	Triclosan	11238004	1
Sonnenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Caelo	Triclosan	16280820	10
Fagron	Triclosan	11D20-N10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	12G09-no9	1
triclosan	Triclosan	15C10-B06-310032	1
WE:02.04.2016 Sanacorp ...	Triclosan	15C10-B06-312982	3
18253716	Triclosan		1
Fagron	Triclosan		5
Audor Pharma	Triclosan		2
Caelo	Triclosan	13391808	9
Caelo	Triclosan	14121209	6
Caelo	Triclosan		1
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	10
Euro OTC	Triclosan	1602003	1
Euro OTC	Triclosan	1701032	1
EurRho/Gehe	Triclosan		1
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	1
Phönix	Triclosan		1
Sanacorp	Triclosan		1

- 96 938 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 652 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 259
Typ B	0	420	0	112 094
Typ C	0	2777	45	96 938

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 % (> 99,8881 %)	98,4054 % (> 98,2991 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	30,21	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	30,50	—
Chloramphenicol	51,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	45,55
21591	22373	3,38	45,74
21615	22373	4,58	45,01
21856	21856	0,00	46,46
22227	22227	0,00	48,59
22373	22373	0,00	45,49
22987	22987	0,00	48,90
23915	22987	7,09	48,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Trometamol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20004-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Trometamol	6	2	132

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Trometamol	14050002	21358	40	20140220
Caelo	Trometamol	161688	22629	40	20160615*
Caelo	Trometamol	16168810	23498	40	20160615
Euro OTC	Trometamol	1803016	24063	40	20180320*
Fagron	Trometamol	13E22-N05	20856	40	AR-17-FG-016395-01
Fagron	Trometamol	18A23-B10-351258	24816	40	20180306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Trometamol	173208	23787	40
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23516	40
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23517	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 628 Spektren von 324 *Apo-Ident*-Kunden aus 137 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 131 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Trometamol	13095910	1
AHD	Trometamol	17320801	1
Anzag	Trometamol	12113512	1
Anzag	Trometamol	13095911	1
ANZAG	Trometamol	12113512	1
Caelo	Trometamol	11376006	8
Bombastus	Trometamol	17320811	1
Bombastus	Trometamol	18197103	1
Caelo	Trometamol	15377605	1
Caelo	Trometamol	16168820	16
Caelo	Trometamol	11160706	1
Caelo	Trometamol	11376005	5
Caelo	Trometamol	11160707	1
Caelo	Trometamol	26111201	1
Caelo	Trometamol	11160714	2
Caelo	Trometamol	213E-02519	1
Caelo	Trometamol	1001312519	1
Caelo	Trometamol	12113502	3
Caelo	Trometamol	12113505	1
Caelo	Trometamol	12113512	10
Caelo	Trometamol	13095901	10
Caelo	Trometamol	12113515	4
Caelo	Trometamol	12113510	2
Caelo	Trometamol	11160711	1
Caelo	Trometamol	21082013A	1
Caelo	Trometamol	13095910	5
Caelo	Trometamol	13095905	1
Caelo	Trometamol	27111304	1
Caelo	Trometamol	8031301	1
Caelo	Trometamol	13095915	4
Caelo	Trometamol	13339103	7
Caelo	Trometamol	13051401	1
Caelo	Trometamol	14050003	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	14332402	22
Caelo	Trometamol	23062015B	1
Caelo	Trometamol	18081503	1
Caelo	Trometamol	150703	1
Caelo	Trometamol	15070309	1
Caelo	Trometamol	15277602	1
Caelo	Trometamol	15377607	28
Caelo	Trometamol	161013T/15377607	1
Caelo	Trometamol	15377611	21
Caelo	Trometamol	16168807	1
Caelo	Trometamol	171978	1
Caelo	Trometamol	18041815	1
Caelo	Trometamol	17197806	2
Caelo	Trometamol	18197101	3
Caelo	Trometamol	17320611	1
Caelo	Trometamol	13095911	12
Caelo	Trometamol	18197109	1
Caelo	Trometamol	15070308	25
Caelo	Trometamol	12113507	3
Caelo	Trometamol	13095913	3
Caelo	Trometamol	14050006	1
Caelo	Trometamol	14332404	1
Caelo	Trometamol	15094404	1
Caelo	Trometamol	4616M-02519	1
Caelo	Trometamol	17320816	10
Caelo	Trometamol	13C-08-N07	1
Caelo	Trometamol	16D14-b-09-328729	1
Caelo	Trometamol	12113506	8
Caelo	Trometamol	18197103	5
Caelo	Trometamol	14050004	3
Caelo	Trometamol	15377602	21
Caelo	Trometamol	15377604	2
Caelo	Trometamol	17320804	17
Caelo	Trometamol	13095902	10
Caelo	Trometamol	3713E-02519	1
Caelo	Trometamol	16168812	2
Caelo	Trometamol	16168801	1
Caelo	Trometamol	5012M-02519	1
Caelo	Trometamol	13339107	7
Caelo	Trometamol	914I-02519	1
Caelo	Trometamol	215I-02519	1
Caelo	Trometamol	5315I-02519	1
Caelo	Trometamol	17197804	12
Caelo	Trometamol	16168825	1
Caelo	Trometamol	13339108	11
Caelo	Trometamol	15070311	20
Caelo	Trometamol	1180116	1
Caelo	Trometamol	16168819	14
Caelo	Trometamol	1339103	1
Caelo	Trometamol	13095912	14
Caelo	Trometamol	15070307	4
Caelo	Trometamol	15070304	10
Caelo	Trometamol	1618810	1
Caelo	Trometamol	17053184	1
Caelo	Trometamol	181016182	1
Caelo	Trometamol	17197809	5
Caelo	Trometamol	17320811	22
Caelo	Trometamol	314Q2519	1
Caelo	Trometamol	14332403	1
Caelo	Trometamol	16168816	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	17020304	8
Caelo	Trometamol	17320801	24
Caelo	Trometamol	1730804	1
Caelo	Trometamol	15094401	13
Caelo	Trometamol	17320810	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	14050003	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	18197101	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Trometamol	11160714	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Trometamol	13095902	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Trometamol	18197108	1
Caesar&Loretz	Trometamol	16168820	1
Celo/Phönix	Trometamol	16168810	1
Euro OTC	Trometamol	17197809	1
Euro OTC	Trometamol	17320804	1
Euro OTC	Trometamol	18197101	1
Fagron	Trometamol	17A16-B04	1
Fagron	Trometamol	294101	1
Fagron	Trometamol	12k14no5	1
Fagron	Trometamol	12I27-N03	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02-286158	3
Fagron	Trometamol	13119-B02	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03-304293	3
Fagron	Trometamol	14F19-B03	1
Fagron	Trometamol	16D14-B09	1
Fagron	Trometamol	16D14-B09-328729	2
Fagron	Trometamol	17A16-B04-340796	1
Fagron	Trometamol	16(18A23-B10-347884	1
Fagron	Trometamol	12I27-No3	1
Fagron	Trometamol	12K14-N05	2
Fagron	Trometamol	13C08-N07	3
Fagron	Trometamol	13/19-B02-293595	2
Fagron	Trometamol	13/19-B02	1
Fagron	Trometamol	13119-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	610I-02519	1
Fagron	Trometamol	8386E050	1
Fagron	Trometamol	12E25-B40	1
Fagron	Trometamol	17A16-B04-345550	1
Fagron	Trometamol	18A23-B10-349673	1
Fagron	Trometamol	17320816	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Fargon/Kehr	Trometamol	17A16-B04-337589	1
Fiebig	Trometamol	16168825	1
Fiebig	Trometamol	17320804	1
Gatt-Koller	Trometamol	1801776	1
Gatt-Koller	Trometamol	1804167	1
Gehe	Trometamol	11160708	1
Gehe	Trometamol	11025103	1
Gehe	Trometamol	13E22-N05	1
Gehe	Trometamol	15377611	1
GEHE	Trometamol	16168810	1
GEHE	Trometamol	18A23-B10	1
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	2
Caelo	Trometamol	17320801/1160518	1
Jenne	Trometamol	17320811	1
Klenk	Trometamol	13095902	2
Merck	Trometamol	8386F017	1
Midas	Trometamol	17197804	1
Noweda	Trometamol	11376005	1
Phoenix	Trometamol	16168819	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Trometamol	17197804	1
Caelo	Trometamol	12113511	1
Phoenix/Cealo	Trometamol	16168825	1
Phönix	Trometamol	12113512	1
Phönix	Trometamol	13095912	2
Phönix	Trometamol	14332402	1
Phönix	Trometamol	17320816	1
Phönix Gotha	Trometamol	1319-B02-286158	1
Phönix Gotha	Trometamol	13/19-B02-286158	1
Sanacorp	Trometamol	12113506	1
Sanacorp	Trometamol	13095912	1
Sanacorp	Trometamol	3686G018	1
Sanacorp	Trometamol	15377602	1
Sanacorp	Trometamol	8386H037	1
Sanacorp	Trometamol	16168820	1
Sanacorp	Trometamol	17320804	1
Euro OTC	Trometamol	1203005-02	3
Sanocorp WE:21.05.16 EK...	Trometamol	15070311	2
Caelo	Trometamol	14050002	7
Caelo	Trometamol		4
Caelo	Trometamol	16168810	29
Fagron	Trometamol	13E22-N05	5

- 99 132 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 990 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 429
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	625	3	99 132

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 % (> 99,8881 %)	99,5223 % (> 99,0446 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arginin	36,51	—
Aciclovir	42,49	—
Uridin	47,26	—
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	49,96	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	57,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	34,06
21358	24063	3,77	35,85
22629	22629	0,00	37,41
23498	22629	6,52	39,09
24063	24063	0,00	35,46
24816	22629	5,33	36,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tropicamid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20598-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tropicamid	3	2	16

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Tropicamid	APFP/TD003/09/17/TR	23983	40
Fagron	Tropicamid	17D25-B07-336833	23506	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Tropicamid	15F18-B04-310971	1
Fagron	Tropicamid	12F18-N06	4
Fagron	Tropicamid	20021302	1
Fagron	Tropicamid	14D23B04293294	1
Fagron	Tropicamid	23071508	1
Fagron	Tropicamid	14104-b02-315694	1
Fagron	Tropicamid	15F18-B04-308977	1
Fagron	Tropicamid	FP/TD/003/09/17	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-357220	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362476	1
Fagron	Tropicamid	12104-n03	1
Gehe	Tropicamid	15F-18B-04	1
Gehe	Tropicamid	15F18-B04	1
GEHE	Tropicamid	18H14-B06	2
Phoenix	Tropicamid	14L04-B02	2
PHÖNIX	Tropicamid	16G19-B05-324829	1
PHÖNIX	Tropicamid	17J06-B04	5

- 99 734 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 109 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	26	0	99 734

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ergotamintartrat	37,60	—
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	45,71	—
L-Carnitintartrat	46,80	—
Scopolaminhydrobromid	67,85	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	39,19
22885	23982	6,62	37,60
23982	23982	0,00	37,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrosin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 21574-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tyrosin	3	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	21586	60
Fagron	Tyrosin	17B06-B03-338139	24008	40

- 112 414 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tyrosin	L1506022-02	1
Euro OTC	Tyrosin	L1401037	1
Euro OTC	Tyrosin	L1210050-01	1

- 99 757 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 123 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 529
Typ B	0	100	0	112 414
Typ C	0	2	1	99 757

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 % (> 99,8885 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	44,05	—
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	48,90	—
Levocarnitin	49,55	—
Miconazolnitrat	53,35	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24692	21574	8,20	73,52
21574	21574	0,00	72,19
23533	21574	6,26	72,99

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrothricin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20732-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tyrothricin	2	1	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 368 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 9 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrothricin	13A14-N04	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-341231	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-351982	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-303893	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-3005	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-352743	3
Fagron	Tyrothricin	15a06-B02-323005	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-323005	5

- 99 745 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 117 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 509
Typ B	0	140	6	112 368
Typ C	0	15	0	99 745

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	95,8904 % (> 93,8356 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gramicidin	34,00	—
Prednison	34,09	—
Prednisolonacetat	34,19	—
Polymyxin-B-sulfat	36,90	—
Morphinsulfat	39,50	—
Riboflavin	45,06	—
Magnesiumcitrat	46,99	—
Ambroxolhydrochlorid	47,29	—
Levothyroxin-Natrium	47,95	—
Triamcinolon, mikronisiert	49,45	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	36,27
21683	21683	0,00	36,19
21876	21876	0,00	37,43

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ubidecarenon
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20392-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ubidecarenon	9	5	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388	60	AR-15-FG-009220-01
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23580	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23581	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	172094	23647	35	20170823*
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	21247	40	20121009
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030	22696	40	20160623*
Euro OTC	Ubidecarenon	1703026	23127	40	20170406*
Euro OTC	Ubidecarenon	1801019	23881	40	20180126*
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-331742	23161	40	20170110
Fagron	Ubidecarenon	18J24-B01-357225	24688	40	20181121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 254 Spektren aus insgesamt 1903 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ubidecarenon	182298	24281	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025	24074	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1804020	24116	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1810012	24305	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030	24630	40

- 112 314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSZFQ150614C	1
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSCFQ150614C	1
Caelo	Ubidecarenon	18048401	1
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE18020018	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030-01	3
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025-01	2
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1403020-02	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1014E-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1515M-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	L1403020-01	1
Fagron	Ubidecarenon	14H26-B04-298244	1
Fagron	Ubidecarenon	14E12-B06-293861	1
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-344334	2
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01	3
Fagron	Ubidecarenon	18a16-b03-351350	1
Fagron	Ubidecarenon	18A16-B03	2
Fagron	Ubidecarenon	18A16-B03-351350	1
Fagron	Ubidecarenon	18J24-B01	1
Fagron	Ubidecarenon	16B10-B05-327606	1

- 99 733 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 254
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	26	1	99 733

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kolophonium	49,20	—
Finasterid (Form III)	56,23	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21247	23127	2,58	49,20
21388	21388	0,00	50,81
24688	23127	2,41	50,18
22696	22696	0,00	51,64
23127	23127	0,00	49,74
23161	22696	1,63	50,95
23580	21388	2,90	51,10
23581	21388	1,95	50,75
23647	23647	0,00	55,92
23881	23881	0,00	49,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Uridin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20744-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Uridin	3	1	22

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Uridin	APIB160018211AU	23529	40	20161118
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744	60	1402481
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	21895	60	20131129

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507	40
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507SI	40
Audor Pharma	Uridin	APIB160018211AU	23529SI [†]	40

- 112394 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 73 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Uridin	AP721060040/5U	2
Audor Pharma	Uridin	APIB1600182AU	7
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	21
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU/Re	1
Audor Pharma	Uridin	AP30514U	4
Audor Pharma	Uridin	APIB1400280AU	1
Audor Pharma	Uridin	APIB16001169	1
Audor Pharma	Uridin	AP30514IB1500001AXU	4
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169	1
Euro OTC	Uridin	APIB1600169AU	2
Fagron	Uridin	22041301	1
Fagron	Uridin	16101301	1
Fagron	Uridin	14051405	1
Fagron	Uridin	13D08-N26	1
Fagron	Uridin	721110090	4
Fagron	Uridin	12091402	1
Fagron	Uridin	13K18-B31	4
Fagron	Uridin	14F02-B09	1
Fagron	Uridin	13D29-N06	3
Fagron	Uridin	14F02-B09-305467	7
Phönix	Uridin	721010040	1
Sanacorp	Uridin	AP721060040/5U	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Uridin	54/11	1
Audor Pharma	Uridin		1
Fagron	Uridin	11G07-N04	1

- 99687 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 103 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 509
Typ B	0	110	10	112 394
Typ C	0	72	1	99 687

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 %)	91,6667 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	98,6301 % (> 94,5205 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Trometamol	40,01	–
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...)	42,79	–
Aciclovir	47,89	–
SyrSpend® SF Alka	52,88	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	2,97	38,50
23529	20744	4,26	39,79

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Valin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20405-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Valin	4	7	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Valin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Valin	1604055	22571	40	20160601*
Euro OTC	Valin	1701026	23131	40	20170222*
Euro OTC	Valin	1904006	24611	40	20190423*
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953	60	9198

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 489 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 112 234 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Valin	1710003-01	1
Euro OTC	Valin	1805014-02	1
Euro OTC	Valin	1604055-01	2
Euro OTC	Valin	L1309029-02	1
Fagron	Valin	121259	1
Fagron	Valin	13B13-N05	1

- 99 753 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 120 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 489
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	6	1	99 753

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 % (> 99,8883 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Valin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Leucin	47,53	—
Levocarnitin	48,38	—
Isoleucin	51,05	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Valin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21953	21953	0,00	69,24
22571	22571	0,00	69,68
23131	23131	0,00	71,72
24611	24611	0,00	68,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vancomycinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21748-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Vancomycinhydrochlorid	8	3	0

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Vancomycinhydrochlorid	
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Audor Pharma	Vancomycinhydroc...	APHAP1609006EV	23532	40	AR-18-FG-000670-01
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*
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1810013	24325	40	20181029*
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1908025	24854	40	20190923*
Fagron	Vancomycinhydroc...	17I18-B08-340944	24010	40	20171109
Fagron	Vancomycinhydroc...	18L18-B02-359948	24696	40	20190207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 309 Spektren aus insgesamt 1904 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112 194 Spektren aus insgesamt 2289 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 99 760 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 126 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	108 309
Typ B	0	256	64	112 194
Typ C	0	0	0	99 760

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 %)	80,0000 % (> 79,0625 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8884 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	16,47	—
Hydrochlorothiazid	30,64	—
Oxytetracyclinhydrochlorid	37,20	—
Natriumcromoglicat	39,51	—
Tosylchloramid-Natrium	42,62	—
Natriumtetraborat	42,77	—
Ambroxolhydrochlorid	52,99	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24325	24325	0,00	18,67
24696	21748	9,26	25,92
23532	23532	0,00	23,49
24010	23532	12,04	19,19
21748	21748	0,00	25,55
24854	24854	0,00	26,09
21826	21826	0,00	20,57
22878	22878	0,00	17,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vanillin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20204-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Vanillin	5	3	38

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Vanillin	15135302	21924	60	AR-17-FG-022168-03
Caelo	Vanillin	160895	22484	60	20160421*
Caelo	Vanillin	191201	24719	40	20190515*
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738	60	20130926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1907 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Vanillin	171172	23308	40
Caelo	Vanillin	17117201	23561	40
Caelo	Vanillin	173088	23805	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 91 Spektren von 70 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Vanillin	12H09-N06	1
Anzag	Vanillin	16089508	1
Caelo	Vanillin	10066830	1
Caelo	Vanillin	90961269	1
Caelo	Vanillin	12079407	2
Caelo	Vanillin	12079412	2
Caelo	Vanillin	12079424	2
Caelo	Vanillin	12071401	1
Caelo	Vanillin	12079428	1
Caelo	Vanillin	15154006	1
Caelo	Vanillin	15154020	6
Caelo	Vanillin	14044419	2
Caelo	Vanillin	16089506	7
Caelo	Vanillin	17117201	1
Caelo	Vanillin	17117207	7
Caelo	Vanillin	18073501	2
Caelo	Vanillin	18073507	2
Caelo	Vanillin	1089501	1
Caelo	Vanillin	10066811	1
Caelo	Vanillin	12079417	1
Caelo	Vanillin	15154014	3
Caelo	Vanillin	112901	1
Caelo	Vanillin	18073506	1
Caelo	Vanillin	15227317	1
Caelo	Vanillin	16089508	3
Caelo	Vanillin	12079410	1
Caelo	Vanillin	15154017	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Vanillin	10066830	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079401	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079412	1
Dr.Hollborn	Vanillin	6082015	1
Fagron	Vanillin	232050-0004	1
Fagron	Vanillin	12H09-N06	2
Fagron	Vanillin	14G02-B99-296988	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vanillin	11G28-N09	1
Fagron	Vanillin	8L05-N07	1
Fagron	Vanillin	314Q2548	1
fargron	Vanillin	13/01-N07	1
Finteler Apotheke	Vanillin	17117201	1
Gatt-Koller	Vanillin	201770800	1
Gehe	Vanillin	12079412	1
Gehe	Vanillin	16089506	1
Gehe/Noweda	Vanillin	15154006	1
Hedinger/Ebert	Vanillin	13A30-N10	1
Jenne	Vanillin	18073501	1
Klosterring	Vanillin	17117207	1
L10	Vanillin	18073506	1
Caelo	Vanillin	16089501	3
L12	Vanillin	16089508	1
L12	Vanillin	17117201	1
L12	Vanillin	18073501	1
Rhodia GmbH/Noweda	Vanillin	12D02-N03	1
Sanacorp	Vanillin	12H09-N06	1
Caelo	Vanillin		1
Caelo	Vanillin	15135302	1
Fagron	Vanillin	13J01-N07	6

- 99 669 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 087 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vanillin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	108 389
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	90	1	99 669

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 % (> 99,8881 %)	98,9011 % (> 95,6044 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Paracetamol	19,59	—
Natriumcromoglicat	36,48	—
Serin	43,96	—
Griffonia Extrakt	46,73	—
Cholinhydrogentartrat	56,36	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24719	24719	0,00	30,14
21737	22484	1,92	27,51
21738	22484	1,77	27,30
21924	21924	0,00	26,85
22484	22484	0,00	27,49

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wachse / Fette
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20865-2020-03-11
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; Cetyl palmitas 15; Cetylum palmicum 15; Cetyl palmitat 15; Hartfett W35; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Mikrokristallines Paraffin; Natrii laurylsulfuricum; Natriumdodecylsulfat; Natriumlaurylsulfat; Oleum cacao; Paraffin, mikrokristallin; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Paraffinum solidum in rotulis; Pastilliertes Hartfett; Wachs, gebleicht; Wachs, gelb; Witepsol® W25; Witepsol® W35

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cetylpalmitat 15	8	3	83
Hartfett W35	3	2	21
Hartfett, pastilliert	4	5	103
Hartparaffin, Plätzchen	2	1	61
Kakaobutter	5	3	79
Natriumdodecylsulfat	6	5	35
Paraffin, mikrokristallin	3	1	16
Wachs, gebleicht	3	3	55
Wachs, gelb	4	2	232

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	Cetylpalmitat 15	14351606	21875	60	20141219
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984	60	AR-16-FG-007435-01
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325	60	20151013
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486	60	20160323*
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	23560	40	20170306
Caelo	Cetylpalmitat 15	171640	23639	40	20170719*
Caelo	Cetylpalmitat 15	172715	23817	40	20171124*
Caelo	Cetylpalmitat 15	191390	24720	40	20190702*
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880	60	1604639
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338	60	20150115
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-334910	23601	40	20161229
Bombastus	Hartfett, pastil...	306363	23565	34	20161213
Bombastus	Hartfett, pastil...	308558	23705	40	20170321
Caelo	Hartfett, pastil...	12158122	21067	40	20120627
Caelo	Hartfett, pastil...	160278	22479	60	20160407*
Caelo	Hartparaffin, Pl...	13390413	21731	60	20131213
Caelo	Hartparaffin, Pl...	15232004	22349	60	1702507
Caelo	Kakaobutter	13292013	21482	40	20130924
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348	60	20150122
Caelo	Kakaobutter	163165	23067	40	20161116*
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707	33	20170310
Caelo	Kakaobutter	190360	24813	40	20190227*
Caelo	Natriumdodecylsu...	13099011	20986	40	1403108
Caelo	Natriumdodecylsu...	15344503	22352	60	20151022
Caelo	Natriumdodecylsu...	16229217	23242	40	20160809
Caelo	Natriumdodecylsu...	170955	23278	40	20170503*
Caelo	Natriumdodecylsu...	191243	24715	40	20190521*
Caelo	Natriumdodecylsu...	190923	24716	40	20190521*
Caelo	Paraffin, mikrok...	14307104	21682	60	AR-15-FG-005277-01
Caelo	Paraffin, mikrok...	14307106	21766	60	20141014
Caelo	Paraffin, mikrok...	154128	22330	60	20160112*
Caelo	Wachs, gebleicht	13378619	21483	20	1509364
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244	60	20141125

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	22956	40	20150827
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433	60	20131011
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245	60	20151007
Klenk	Wachs, gelb	0290A170314	23511	40	1908177
Klenk	Wachs, gelb	0290A170915	24870	40	20190507

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1867 Spektren von 39 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 38 verschiedenen Chargen.
- 106 802 Spektren aus insgesamt 1874 Chargen von 381 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1053 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21316	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	181499	24221	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	182737	24356	40
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	22806	40
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-343779	24114	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18006248	24663	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	173076	23814	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	181479	24228	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	183339	24529	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	191940	24887	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hartparaffin, Plättchen	16277704	23190	40
Caelo	Kakaobutter	173149	23795	40
Caelo	Kakaobutter	181351	24226	40
Caelo	Kakaobutter	182544	24363	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	21465	60
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	23243	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	172363	23664	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	181822	24292	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	190187	24549	40
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	23724	40
Caelo	Wachs, gebleicht	161631	22587	40
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	23513	40
Caelo	Wachs, gebleicht	182391	24351	40
Caelo	Wachs, gelb	162750	22767	40
Caelo	Wachs, gelb	17011602	23512	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21522	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	23565 [†]	6
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707 [†]	7

- 111 461 Spektren aus insgesamt 2268 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 gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2388 Spektren von 438 *Apo-Ident*-Kunden aus 683 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 654 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301709	5
Alliance H.	Cetylpalmitat 15	15301709	1
Alliance Healthcare	Cetylpalmitat 15	13131905	1
Anzag	Cetylpalmitat 15	12018208	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060709	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	26071201	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12082901	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018208	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	11042019	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228808	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	1228808	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228801/Int212191	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	Cetylpalmitat 15	30101301	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131914	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060706	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295921	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	11021502	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14041505	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351602	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351601	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213706	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905NP	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301701	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	15632	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301705	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053803	9
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301708	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053804	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053811	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186805	17
Caelo	Cetylpalmitat 15	28041731	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043504	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164005	16
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149902	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	19121803	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18273704	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	19139004	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271504	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149904	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351609	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351614	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228818	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149912	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331919	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164007	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018215	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060705	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213705	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	142137710	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351607	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053805	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186806	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164004	11
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043509	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271506	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	10068410	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213710	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213709	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271502	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271505	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131906	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	1313190	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351612	14
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301711	6
Caesar & Lorenz GmbH	Cetylpalmitat 15	17043504	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	10068402	2
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	17164005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caesar u Loretz	Cetylpalmitat 15	14213710	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12228801	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	13295909	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	15301701	1
coelo/Sana	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	160419C	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	17164005	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12C27-N07	2
Fagron	Cetylpalmitat 15	18149904	1
Fagron/Alliance HC	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Fischer/Phönix	Cetylpalmitat 15	15301711	1
Gehe	Cetylpalmitat 15	8209646	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131911	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295910	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186809	8
L10	Cetylpalmitat 15	16053811	1
L10	Cetylpalmitat 15	16186805	1
L12	Cetylpalmitat 15	18149904	2
L30	Cetylpalmitat 15	17271505	1
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	3012U01241	1
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	4917I-01242	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	12228808	1
Phoenix	Cetylpalmitat 15	14060705	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301704	5
Phönix	Cetylpalmitat 15	13131906	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	13295919	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD12	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD13	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caelo	Hartfett W35	16K08-B10	1
Caelo	Hartfett W35	18333906	1
Caelo	Hartfett W35	18G13-B02-356977	1
Caelo	Hartfett W35	16027805	1
Euro OTC	Hartfett W35	17K09B03343780	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	2
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324217	1
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-332763	2
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-322727	1
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-346709	1
Fagron	Hartfett W35	17k09-b03-351980	1
Fagron	Hartfett W35	18G13-B02-355398	1
Fagron	Hartfett W35	18G13-B02	1
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-339077	4
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-351980	3
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-348770	3
Fagron	Hartfett W35	18G13-B02-356977	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-322726	1
Fagron	Hartfett W35	3914E-02328	1
Kehr	Hartfett W35	17K09-B03-351980	1
Noweda	Hartfett W35	16027801	1
Phoenix	Hartfett W35	16k08-b10-332763	1
AHD	Hartfett, pastilliert	277212	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	273759	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	287287	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	293848	7
Bombastus	Hartfett, pastilliert	302709	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18000346	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Hartfett, pastilliert	308559	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	17107304	1
Cae4lo	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107304	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109623	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345905	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	12111204	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345918	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345904	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	24011302	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158104	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158109	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158115	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	7101304	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243403	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243416	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243411	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243412	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126203	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243420	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17041401	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243419	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126205	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126204	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	1412602	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15111402	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126210	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126216	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126217	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	16021503	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338703	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338707	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	20071501	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338711	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338708	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185003	11
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185009	9
Caelo	Hartfett, pastilliert	1518505	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185007	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027801	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027806	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274205	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	8041710	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274208	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107301	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	27101703	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107306	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307601	15
Caelo	Hartfett, pastilliert	8051810	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307604	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	29061803	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	18040401	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	18333904	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	170921AS/16274208	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274203	9
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147902	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307602	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147901	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147908	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158119	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338704	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	18333905	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243301	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338705	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126202	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338706	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158114	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243409	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243418	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126218	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185002	14
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185005	12
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027802	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	90915429	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274201	10
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18040401	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18333903	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Hartfett, pastilliert	12158104	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hartfett, pastilliert	13243403	1
Caesar & Loretz GmbH/E	Hartfett, pastilliert	18333904	1
Caesar Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	17307602	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caesar/Noweda	Hartfett, pastilliert	14126203	1
China Medica	Hartfett, pastilliert	3244303	1
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	17107304	1
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	15185005	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12I04-N11	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06	4
Fagron	Hartfett, pastilliert	12158115	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	13D10-N06	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12G04-N18	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14G03-B03-296731	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06-308708	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	13243301	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06-303380	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	606469	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	16H01-B03-334976	1
Fargon	Hartfett, pastilliert	41319264	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	13243403	1
GEHE	Hartfett, pastilliert	16274203	1
GEHE	Hartfett, pastilliert	18147901	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158813	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	1135917	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345917	3
Noweda	Hartfett, pastilliert	11345909	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	277212	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	16274203	1
Phytocomm	Hartfett, pastilliert	209314	1
Purren Apotheke	Hartfett, pastilliert	10I03-N08	1
Rondell Apotheke	Hartfett, pastilliert	15185002	1
sanacorp	Hartfett, pastilliert	14338703	1
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	14126203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252211	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252221	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11021202	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109221	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286503	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286511	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1523002	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390408	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000903	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000910	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000922	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000921	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277706	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295407	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	302709	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070112	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194101	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109203	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390406	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286502	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000912	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286504	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245602	8
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070131	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277710	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1136206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	123654	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252205	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109218	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390403	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232001	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363205	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109213	6
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	152320004	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277705	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363220	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295406	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277716	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295405	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245604	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	14
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070118	2
Caesar & Loretz	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Cealo/AHD	Hartparaffin, Plätzchen	15295411	2
Euro OTC	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	1
Gehe	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
GEHE	Hartparaffin, Plätzchen	15295409	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295414	3
HCK	Hartparaffin, Plätzchen	16277705	1
Jenne	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Kehr	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L30	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	2
Phoenix	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
Phoenix goettingen 09.05	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109214	4
Unisan	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	3
ACM	Kakaobutter	KNC1605J15	1
AHD	Kakaobutter	14348906	1
Anzag	Kakaobutter	11117816	1
Anzag	Kakaobutter	12342004	1
Bombastus	Kakaobutter	17314901	1
Caelo	Kakaobutter	13140407	3
Caelo	Kakaobutter	13140406	3
Caelo	Kakaobutter	103276705	1
Caelo	Kakaobutter	11034719	1
Caelo	Kakaobutter	12040803	1
Caelo	Kakaobutter	12040802	1
Caelo	Kakaobutter	11117816	1
Caelo	Kakaobutter	12040807	2
Caelo	Kakaobutter	12270202	4
Caelo	Kakaobutter	12342003	7
Caelo	Kakaobutter	12270203	4
Caelo	Kakaobutter	12342004	2
Caelo	Kakaobutter	13027202	4
Caelo	Kakaobutter	13027203	1
Caelo	Kakaobutter	13027207	1
Caelo	Kakaobutter	13027221	4
Caelo	Kakaobutter	12270210	2
Caelo	Kakaobutter	13027224	5
Caelo	Kakaobutter	13140401	1
Caelo	Kakaobutter	13140404	2
Caelo	Kakaobutter	13292007	9
Caelo	Kakaobutter	13292012	3
Caelo	Kakaobutter	13292001	2
Caelo	Kakaobutter	14123611	6
Caelo	Kakaobutter	13140409	1
Caelo	Kakaobutter	14123617	3
Caelo	Kakaobutter	14045104	1
Caelo	Kakaobutter	14304703	1
Caelo	Kakaobutter	14123620	5
Caelo	Kakaobutter	14123621	1
Caelo	Kakaobutter	15088904	1
Caelo	Kakaobutter	515A-03176	1
Caelo	Kakaobutter	14348909	2
Caelo	Kakaobutter	16049201	2
Caelo	Kakaobutter	16062604	1
Caelo	Kakaobutter	17055905	1
Caelo	Kakaobutter	17055908	5
Caelo	Kakaobutter	17055913	1
Caelo	Kakaobutter	17314902	19
Caelo	Kakaobutter	18135101	1
Caelo	Kakaobutter	18135107	1
Caelo	Kakaobutter	18135112	2
Caelo	Kakaobutter	11034718	1
Caelo	Kakaobutter	17055902	9
Caelo	Kakaobutter	18135106	2
Caelo	Kakaobutter	18135102	2
Caelo	Kakaobutter	170555901	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	15088903	1
Caelo	Kakaobutter	16316508	19
Caelo	Kakaobutter	18254402	1
Caelo	Kakaobutter	13292011	2
Caelo	Kakaobutter	16316501	4
Caelo	Kakaobutter	163116508	1
Caelo	Kakaobutter	16049209	2
Caelo	Kakaobutter	16316509	5
Caelo	Kakaobutter	12270201	2
Caelo	Kakaobutter	14123609	2
Caelo	Kakaobutter	14348908	2
Caelo	Kakaobutter	13027204	4
Caelo	Kakaobutter	13140405	3
Caelo	Kakaobutter	17314901	1
Caelo	Kakaobutter	15246102	4
Caelo	Kakaobutter	12270209	2
Caelo	Kakaobutter	1392013	1
Caelo	Kakaobutter	13292019	3
Caelo	Kakaobutter	13027227	3
Caelo	Kakaobutter	13292006	4
Caesar & Lorenz	Kakaobutter	13140404	1
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	12270210	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi. . .	Kakaobutter	18254402	1
Cealo / Noweda	Kakaobutter	13292011	1
Euro OTC	Kakaobutter	14123621	1
Euro OTC	Kakaobutter	16316508	1
Gatt-Koller	Kakaobutter	1803838	1
Gutenberg-Apotheke	Kakaobutter	13292007	1
Caelo	Kakaobutter	13027226	4
Caelo	Kakaobutter	13292015	1
L12	Kakaobutter	16316508	1
Caelo	Kakaobutter	16316503	6
Noweda	Kakaobutter	11117813	2
Phönix	Kakaobutter	27121	1
sanacorp	Kakaobutter	13140407	1
Sanacorp	Kakaobutter	13027207	1
Sanacorp	Kakaobutter	AKD27	1
Sanacorp	Kakaobutter	AKD28	1
Sanacorp	Kakaobutter	17055908	3
Sanacorp	Kakaobutter	170559908	1
Sanacorp	Kakaobutter	17314902	1
Sanacorp	Kakaobutter	18135106	3
Spinnrad	Kakaobutter	512300202	1
Spinnrad	Kakaobutter	1017300203	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229213	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153010	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153019	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099006	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411302	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411304	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127406	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127411	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	26031508	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15119907	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15095404	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344505	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344515	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229209	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18045202	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	11220208	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014604	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14283904	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153003	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229206	4
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344510	5
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344511	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229220	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095505	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153004	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229218	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095504	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumdodecylsulfat	17095504	1
Fagron	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
Gehe	Natriumdodecylsulfat	14127404	1
GEHE	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
Ichthyol/Phönix	Natriumdodecylsulfat	15344510	1
Intern Drogen	Natriumdodecylsulfat	216991080	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095511	5
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14224206	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD1	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD6	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	52622395	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	30101202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	3042012M1	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111201	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307108	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274303	5
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12095101	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12355001	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412808	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307110	1
L12	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
Noweda	Paraffin, mikrokristallin	12266304	1
Phönix	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	16000911	5
Caelo	Wachs, gebleicht	17091802	21
Bombastus	Wachs, gebleicht	16163109	1
Bombastus	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Caelo	Wachs, gebleicht	280A150528	1
Caelo	Wachs, gebleicht	151210CA	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163101	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163105	25
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	14
Caelo	Wachs, gebleicht	17091803	5
Caelo	Wachs, gebleicht	3051808	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048901	20
Caelo	Wachs, gebleicht	29091805	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18239104	2
Caelo	Wachs, gebleicht	15292002	1
Caelo	Wachs, gebleicht	2271200	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163106	1
Caelo	Wachs, gebleicht	10651388	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292015	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048904	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gebleicht	19124206	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292010	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292011	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18239102	12
Caelo	Wachs, gebleicht	18239106	9
Caelo	Wachs, gebleicht	18048903	3
Caelo	Wachs, gebleicht	16163114	15
Caelo	Wachs, gebleicht	16163115	2
Caelo	Wachs, gebleicht	18048907	5
Caelo	Wachs, gebleicht	19124202	2
Caelo	Wachs, gebleicht	122570	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	16163105	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239104	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239102	2
Euro OTC	Wachs, gebleicht	16163104	1
Fagron	Wachs, gebleicht	2155	1
Fagron	Wachs, gebleicht	15292009	1
Fagron	Wachs, gebleicht	1701947	1
Fagron	Wachs, gebleicht	16A28-B10-322948	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17L04-B05-348865	3
Fagron	Wachs, gebleicht	16a28_b10_322948	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17C15-B01-354806	1
Fagron	Wachs, gebleicht	15292022	1
GEHE	Wachs, gebleicht	16163109	1
Klenk	Wachs, gebleicht	280A190715	1
Kehr	Wachs, gebleicht	18048906	1
Klenk	Wachs, gebleicht	280A160311	12
Noweda	Wachs, gebleicht	16163114	1
Caelo	Wachs, gebleicht	14336621	1
Pharmachem	Wachs, gebleicht	15292014	1
Phoenix	Wachs, gebleicht	15292003	1
Phoenix	Wachs, gebleicht	16163109	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17C15-B01-342088	1
phönix	Wachs, gebleicht	15292022	1
phönix	Wachs, gebleicht	16163109	1
Caelo	Wachs, gebleicht	1529003	1
Sanacorp	Wachs, gebleicht	16163114	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	317048061	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	118048061	1
AHD	Wachs, gelb	15022908	1
AHD	Wachs, gelb	18299202	1
Caelo	Wachs, gelb	15023004	8
Alliance	Wachs, gelb	280A130115	1
Alliance Health 14.04.2...	Wachs, gelb	280A130115	1
Alliance Healthcare	Wachs, gelb	290A120627	1
Bombastus	Wachs, gelb	290A170915	1
Anzag	Wachs, gelb	1462	1
Bombastus	Wachs, gelb	279999	1
Bombastus	Wachs, gelb	285109	1
Bombastus	Wachs, gelb	296261	1
Bombastus	Wachs, gelb	292025	1
Bombastus	Wachs, gelb	caelo	1
Bombastus	Wachs, gelb	270682	3
Bombastus	Wachs, gelb	267702	1
Bombastus	Wachs, gelb	17207405	1
Bombastus	Wachs, gelb	17011604	1
cae	Wachs, gelb	15317608	1
Caelo	Wachs, gelb	12257022	2
Caelo	Wachs, gelb	12367910	11
Caelo	Wachs, gelb	6111407	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	11017315	1
Caelo	Wachs, gelb	11285001	2
Caelo	Wachs, gelb	11308305	1
Caelo	Wachs, gelb	11308311	2
Caelo	Wachs, gelb	12124802	2
Caelo	Wachs, gelb	121248024-2015	1
Caelo	Wachs, gelb	11285014	2
Caelo	Wachs, gelb	17121202	1
Caelo	Wachs, gelb	17121201	1
Caelo	Wachs, gelb	18121201	1
Caelo	Wachs, gelb	12257009	7
Caelo	Wachs, gelb	12257002	3
Caelo	Wachs, gelb	12124805	4
Caelo	Wachs, gelb	12041303	1
Caelo	Wachs, gelb	15041301	1
Caelo	Wachs, gelb	12124814	2
Caelo	Wachs, gelb	12367901	12
Caelo	Wachs, gelb	13031201	4
Caelo	Wachs, gelb	22071301	1
Caelo	Wachs, gelb	12367904	5
Caelo	Wachs, gelb	13031206	8
Caelo	Wachs, gelb	12124806	2
Caelo	Wachs, gelb	10364810	1
Caelo	Wachs, gelb	26091302	1
Caelo	Wachs, gelb	30101308	1
Caelo	Wachs, gelb	10121302	1
Caelo	Wachs, gelb	13335502	8
Caelo	Wachs, gelb	17011403	1
Caelo	Wachs, gelb	30011407	1
Caelo	Wachs, gelb	4031403	1
Caelo	Wachs, gelb	13335508	1
Caelo	Wachs, gelb	17041402	1
Caelo	Wachs, gelb	13051401	1
Caelo	Wachs, gelb	13378603	1
Caelo	Wachs, gelb	1335503	1
Caelo	Wachs, gelb	13378630	2
Caelo	Wachs, gelb	13335513	3
Caelo	Wachs, gelb	12091404	1
Caelo	Wachs, gelb	13335517	4
Caelo	Wachs, gelb	13378602	1
Caelo	Wachs, gelb	14189905	1
Caelo	Wachs, gelb	13031221	1
Caelo	Wachs, gelb	14189909	5
Caelo	Wachs, gelb	13378639	3
Caelo	Wachs, gelb	28011501	1
Caelo	Wachs, gelb	14189912	5
Caelo	Wachs, gelb	20031516	1
Caelo	Wachs, gelb	20031517	1
Caelo	Wachs, gelb	14336609	2
Caelo	Wachs, gelb	13061503	1
Caelo	Wachs, gelb	14336618	1
Caelo	Wachs, gelb	20071503	1
Caelo	Wachs, gelb	1436607	1
Caelo	Wachs, gelb	15022902	6
Caelo	Wachs, gelb	14336616	9
Caelo	Wachs, gelb	15023003	4
Caelo	Wachs, gelb	15292007	1
Caelo	Wachs, gelb	15022907	1
Caelo	Wachs, gelb	15317603	3
Caelo	Wachs, gelb	1595	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	15292014	19
Caelo	Wachs, gelb	15292009	3
Caelo	Wachs, gelb	14189920	1
Caelo	Wachs, gelb	16038201	17
Caelo	Wachs, gelb	150622CF	1
Caelo	Wachs, gelb	15317611	1
Caelo	Wachs, gelb	161202CF/15317611	1
Caelo	Wachs, gelb	16038203	10
Caelo	Wachs, gelb	16038202	13
Caelo	Wachs, gelb	16038206	18
Caelo	Wachs, gelb	16034206	1
Caelo	Wachs, gelb	16038207	8
Caelo	Wachs, gelb	16038205	2
Caelo	Wachs, gelb	19041704	1
Caelo	Wachs, gelb	16051702	1
Caelo	Wachs, gelb	16038210	5
Caelo	Wachs, gelb	17011604	9
Caelo	Wachs, gelb	17011605	1
Caelo	Wachs, gelb	7091704	1
Caelo	Wachs, gelb	17011607	7
Caelo	Wachs, gelb	5121707	1
Caelo	Wachs, gelb	1701611	1
Caelo	Wachs, gelb	17011610	2
Caelo	Wachs, gelb	17207404	2
Caelo	Wachs, gelb	19031810	1
Caelo	Wachs, gelb	18048906	16
Caelo	Wachs, gelb	10364837	1
Caelo	Wachs, gelb	12367020	1
Caelo	Wachs, gelb	14336605	2
Caelo	Wachs, gelb	15317601	5
Caelo	Wachs, gelb	17011602	8
Caelo	Wachs, gelb	1214816	1
Caelo	Wachs, gelb	11017318	3
Caelo	Wachs, gelb	12367915	8
Caelo	Wachs, gelb	18049003	3
Caelo	Wachs, gelb	18299201	4
Caelo	Wachs, gelb	12124801	4
Caelo	Wachs, gelb	15317607	5
Caelo	Wachs, gelb	13378634	6
Caelo	Wachs, gelb	13378640	3
Caelo	Wachs, gelb	14336608	3
Caelo	Wachs, gelb	15317609	10
Caelo	Wachs, gelb	12367921	1
Caelo	Wachs, gelb	18113502	2
Caelo	Wachs, gelb	1436616	1
Caelo	Wachs, gelb	14189915	2
Caelo	Wachs, gelb	1418915	1
Caelo	Wachs, gelb	14189919	1
Caelo	Wachs, gelb	19137202	3
Caelo	Wachs, gelb	15317608	8
Caelo	Wachs, gelb	17207402	17
Caelo	Wachs, gelb	18049001	13
Caelo	Wachs, gelb	18299208	2
Caelo	Wachs, gelb	12367912	3
Caelo	Wachs, gelb	14189907	2
Caelo	Wachs, gelb	15098901	1
Caelo	Wachs, gelb	17011611	5
Caelo	Wachs, gelb	13335505	1
Caelo	Wachs, gelb	13031220	3
Caelo	Wachs, gelb	12124812	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	12124810	4
Caelo	Wachs, gelb	13335518	2
Caelo	Wachs, gelb	13378636	1
Caelo	Wachs, gelb	13335516	1
Caelo	Wachs, gelb	15022904	4
Caelo	Wachs, gelb	15292005	6
Caelo	Wachs, gelb	17207405	1
Caelo	Wachs, gelb	14336607	11
Caelo	Wachs, gelb	14189917	3
Caelo	Wachs, gelb	14189914	4
Caelo	Wachs, gelb	12124816	1
Caelo	Wachs, gelb	12367911	2
Caelo	Wachs, gelb	4910A-01239	1
Caelo	Wachs, gelb	13335509	2
Caelo	Wachs, gelb	14189913	2
Caelo	Wachs, gelb	15098902	1
Caelo	Wachs, gelb	15023006	3
Caelo	Wachs, gelb	152920004	1
Caelo	Wachs, gelb	16163112	1
Caelo	Wachs, gelb	17011612	20
Caelo	Wachs, gelb	17207403	7
Caelo	Wachs, gelb	18049002	2
Caelo	Wachs, gelb	18113505	18
Caelo	Wachs, gelb	12257012	3
Caelo	Wachs, gelb	13031239	11
Caelo	Wachs, gelb	12124817	2
Caelo	Wachs, gelb	17011609	9
Caelo	Wachs, gelb	1436620	1
Caelo	Wachs, gelb	11017314	1
Caelo	Wachs, gelb	133335507	1
Caelo	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	1
Caelo	Wachs, gelb	12K20B05287421	1
Caelo	Wachs, gelb	15292003	9
Caelo	Wachs, gelb	1701607	1
Caelo	Wachs, gelb	18113509	2
Caelo	Wachs, gelb	12367916-3429311150	1
Caelo	Wachs, gelb	13031222	3
Caelo	Wachs, gelb	14189901	1
Caelo	Wachs, gelb	14189902	2
Caelo	Wachs, gelb	5022904	1
Caelo	Wachs, gelb	14336617	1
Caelo	Wachs, gelb	15022908	9
Caelo	Wachs, gelb	15292004	13
Caelo	Wachs, gelb	15317613	8
Caelo	Wachs, gelb	170011602	1
Caelo	Wachs, gelb	17011619	1
Caelo	Wachs, gelb	170011607	2
Caelo	Wachs, gelb	18113506	1
Caelo	Wachs, gelb	15317610	6
Caelo	Wachs, gelb	13031231	6
Caelo	Wachs, gelb	12257004	2
Caelo	Wachs, gelb	12124811	1
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	16038201	1
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	15317613	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	12367910	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	13031221	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299202	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	11285008	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	12367901	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	12367910	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/K	Wachs, gelb	18113505	1
Caesar & Loretz/AHD	Wachs, gelb	16038206	1
Caesar&Loretz GmbH	Wachs, gelb	16038210	1
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	12124811	3
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	13031220	1
calo	Wachs, gelb	17011612	1
Cealo/Gehe	Wachs, gelb	13335502	1
E Plus	Wachs, gelb	17011612	3
E-Plus	Wachs, gelb	16038202	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1407013-01	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1503013-01	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1201012-01	1
Euro OTC	Wachs, gelb	18113505	1
Euro/Sanacorp	Wachs, gelb	1708506	1
Euroo	Wachs, gelb	1407013-01	1
Euro OTC	Wachs, gelb	17011607	1
Fagron	Wachs, gelb	13B04-N04	2
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294113	2
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-291452	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294114	1
Fagron	Wachs, gelb	280A140306	1
Fagron	Wachs, gelb	15317603	1
Fagron	Wachs, gelb	17011607	1
Fagron	Wachs, gelb	12D23-N05	2
Fagron	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	2
Fagron	Wachs, gelb	13102-B01	1
Finze	Wachs, gelb	10145002	1
Gehe	Wachs, gelb	12079412	1
Gehe	Wachs, gelb	12367910	1
Gehe	Wachs, gelb	16038207	1
GEHE	Wachs, gelb	13335502	1
GEHE	Wachs, gelb	18113501	1
Klenk	Wachs, gelb	160311	1
Klenk	Wachs, gelb	190A170314	1
Hirsch	Wachs, gelb	12257012	1
Ichthyol	Wachs, gelb	13031239	1
Kehr	Wachs, gelb	18113501	1
Klenk	Wachs, gelb	280A110110	1
Klenk	Wachs, gelb	280A120627	5
Klenk	Wachs, gelb	290A120627	4
Klenk	Wachs, gelb	280-A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	280A130115	26
Klenk	Wachs, gelb	290A081210	1
Klenk	Wachs, gelb	280A13011A	1
Klenk	Wachs, gelb	13335513	1
Klenk	Wachs, gelb	290A140903	5
Klenk	Wachs, gelb	282A140306	1
Klenk	Wachs, gelb	290A150716	4
Klenk	Wachs, gelb	290A170915	4
Klenk	Wachs, gelb	282A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	290A170314	3
Klenk	Wachs, gelb	290A110803	1
Klenk	Wachs, gelb	280A140306	7
Klenk	Wachs, gelb	280A150528	11
Klenk	Wachs, gelb	280A171019	11
L10	Wachs, gelb	17207403	1
L12	Wachs, gelb	18113502	1
L12	Wachs, gelb	18113506	1
Mittelwand bio 2017	Wachs, gelb	5022017	1
Noweda	Wachs, gelb	280A120627	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Wachs, gelb	12124810	1
Noweda	Wachs, gelb	150230004	1
Noweda	Wachs, gelb	15023002	1
Klenk	Wachs, gelb	290A151214	3
Caelo	Wachs, gelb	12330116	1
Caelo	Wachs, gelb	14189908	1
Euro OTC	Wachs, gelb	16038201	1
Pharmachem	Wachs, gelb	16038202	1
PHOENIX 24.07.2014	Wachs, gelb	13001206	1
Phoenix goettingen 08.05	Wachs, gelb	15098901	1
phönix	Wachs, gelb	16038207	1
Phönix	Wachs, gelb	12367901	1
Phönix	Wachs, gelb	12367904	1
Phönix	Wachs, gelb	13031206	1
Phönix	Wachs, gelb	12367915	1
Phönix	Wachs, gelb	15317609	1
Phönix	Wachs, gelb	16038206	1
PHÖNIX	Wachs, gelb	17011611	1
Caelo	Wachs, gelb	18113501	26
Sanacorp	Wachs, gelb	12257009	1
Sanacorp	Wachs, gelb	12367910	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13335502	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13378619	1
Sanacorp	Wachs, gelb	16038203	1
Sanacorp	Wachs, gelb	17011604	2
Sanacorp	Wachs, gelb	17011609	1
Sanacorp	Wachs, gelb	17011612	1
Sanacorp	Wachs, gelb	18113502	1
Sanacorp	Wachs, gelb	18113501	1
Sanacorp WE:18.04.16 EK...	Wachs, gelb	15023004	1
Caelo	Wachs, gelb	11285015	1
Caelo	Wachs, gelb	12124807	3
Fagron	Wachs, gelb	14336616	1
Caelo	Wachs, gelb	12367916	6
Caelo	Wachs, gelb	13335503	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	8
Caelo	Cetylpalmitat 15		5
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	4
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	6
Caelo	Kakaobutter	13292013	9
Caelo	Kakaobutter	14348906	7
Caelo	Kakaobutter	17055907	12
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229217	4
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	5
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	6
Caelo	Wachs, gelb	13335507	6
Caelo	Wachs, gelb	13378619	13
Caelo	Wachs, gelb	15317602	4
Sanacorp	Wachs, gelb		1
Wachs alt	Wachs, gelb		2

- 97 372 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 449 Chargen von 695 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	1867	0	106 802
Typ B	0	1045	8	111 461
Typ C	0	2321	67	97 372

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 % (> 99,6786 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9892 %)	99,2403 % (> 98,9554 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8881 %)	97,1943 % (> 97,0687 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumstearat	18,05	—
Poloxamer 407	40,73	—
Stearinsäure 50	42,87	—
Wollwachsalkohole	53,37	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20865	20865	0,00	28,68
21875	23639	3,68	25,58
21984	21984	0,00	26,92
22325	21984	2,84	26,35
22486	22486	0,00	25,51
23560	23817	3,65	26,47
23639	23639	0,00	25,12
23817	23817	0,00	24,89
21731	22349	1,80	25,09
21483	21483	0,00	19,75
20986	20986	0,00	40,18
21682	21682	0,00	21,74
21766	22330	1,88	22,72
22330	22330	0,00	23,04
22352	20986	6,77	37,77
23242	24715	6,38	38,75
23278	23278	0,00	35,64
21880	21880	0,00	42,90
22338	21880	2,69	43,49
23601	21880	2,47	40,41
22244	23511	6,06	25,55
22349	22349	0,00	25,52
22956	23511	12,34	24,81
24716	24716	0,00	35,83
24715	24715	0,00	35,13
21067	22479	5,29	44,15
22479	22479	0,00	44,04
23565	22479	18,02	44,70
21433	23511	2,47	24,56
23705	22479	18,18	45,81
22245	23511	3,96	23,54
24720	24720	0,00	26,96
23511	23511	0,00	24,34
24870	23511	2,68	24,65
21482	24813	5,89	53,67
22348	23067	4,51	44,01
23067	23067	0,00	49,10
23707	23067	3,90	56,01
24813	24813	0,00	56,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Weinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20014-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Weinsäure	6	3	122

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Weinsäure	
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Weinsäure	161468	22613	40	20160607*
Euro OTC	Weinsäure	1907022	24806	40	20190813*
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391	60	1711509
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	22501	40	20140827

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 369 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Weinsäure	13217803	21457	60
Caelo	Weinsäure	181212	24015	40
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-322976	23527	40

- 112374 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 230 Spektren von 120 *Apo-Ident*-Kunden aus 129 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 123 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Weinsäure	1111	1
Beiersdorf AG	Weinsäure	11G19-N08	1
Caelo	Weinsäure	12H02-n07	1
Caelo	Weinsäure	15349105	6
Caelo	Weinsäure	16260406	3
Caelo	Weinsäure	12044101	2
Caelo	Weinsäure	1169406	1
Caelo	Weinsäure	12044103	4
Caelo	Weinsäure	1204102	1
Caelo	Weinsäure	10180714	1
Caelo	Weinsäure	12286903	2
Caelo	Weinsäure	12044119	3
Caelo	Weinsäure	12286906	4
Caelo	Weinsäure	9494239	1
Caelo	Weinsäure	12240402	1
Caelo	Weinsäure	12286904	2
Caelo	Weinsäure	12240413	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	17091402	1
Caelo	Weinsäure	12286932	1
Caelo	Weinsäure	15130205	2
Caelo	Weinsäure	151302	1
Caelo	Weinsäure	15164008	3
Caelo	Weinsäure	13125-B01-294093	1
Caelo	Weinsäure	15164010	1
Caelo	Weinsäure	15130207	1
Caelo	Weinsäure	15349101	3
Caelo	Weinsäure	15349109	4
Caelo	Weinsäure	14607-B02-308555	1
Caelo	Weinsäure	9041703	1
Caelo	Weinsäure	15349102	2
Caelo	Weinsäure	16260404	5
Caelo	Weinsäure	16260405	1
Caelo	Weinsäure	8051809	1
Caelo	Weinsäure	14186211	1
Caelo	Weinsäure	16146809	1
Caelo	Weinsäure	17337505	1
Caelo	Weinsäure	18121208	1
Caelo	Weinsäure	1812104	1
Caelo	Weinsäure	10199713	1
Caelo	Weinsäure	12240415	1
Caelo	Weinsäure	13116306	1
Caelo	Weinsäure	13217806	2
Caelo	Weinsäure	13116308	2
Caelo	Weinsäure	14054521	1
Caelo	Weinsäure	10180708	2
Caelo	Weinsäure	12044102	3
Caelo	Weinsäure	13B15-N01	2
Caelo	Weinsäure	12286939	1
Caelo	Weinsäure	17337504	1
Caelo	Weinsäure	13116307	1
Caelo	Weinsäure	10180713	2
Caelo	Weinsäure	4110N-01053	1
Caelo	Weinsäure	17347103	3
Caelo	Weinsäure	15349106	2
Caelo	Weinsäure	17347104	2
Caelo	Weinsäure	12286934	1
Caelo	Weinsäure	15045304	1
Caelo	Weinsäure	18121210	2
Caelo	Weinsäure	18121201	1
Caelo	Weinsäure	16260403	2
Caelo	Weinsäure	15130206	1
Caelo	Weinsäure	15349110	2
Caelo	Weinsäure	13217807	1
Caelo	Weinsäure	16146806	2
Caelo	Weinsäure	18121211	2
Caelo	Weinsäure	15164002	3
Caelo	Weinsäure	12286911	1
Caelo	Weinsäure	14186213	4
Caelo	Weinsäure	15045303	1
Caelo	Weinsäure	12286924	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Weinsäure	17337505	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Weinsäure	12044103	1
canea, anzag	Weinsäure	12286906	1
Distillerie Mazzari/Far...	Weinsäure	13405	1
E-plus	Weinsäure	15349107	1
Euro OTC	Weinsäure	702265	1
Euro OTC	Weinsäure	1604046-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Weinsäure	1106211053	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N06	1
Fagron	Weinsäure	20151112-2	1
Fagron	Weinsäure	xxxxxxx	1
Fagron	Weinsäure	12F18-N02	1
Fagron	Weinsäure	2513M01053	1
Fagron	Weinsäure	12K16-N02	1
Fagron	Weinsäure	13B15-N01	8
Fagron	Weinsäure	12H02-N07	3
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	2
Fagron	Weinsäure	12K29-B01-285247	1
Fagron	Weinsäure	12225	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	15045303	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294094	1
Fagron	Weinsäure	13G03-N14	1
Fagron	Weinsäure	14G07-802	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294093	1
Fagron	Weinsäure	12F18-No2	1
Fagron	Weinsäure	14G07-B02	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294095	1
Fagron	Weinsäure	2414E1053	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285488	2
Fagron	Weinsäure	11E24-N060752/764	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294094	3
Fagron	Weinsäure	14519	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01	1
Fagron	Weinsäure	13125-B01-285488	1
Fagron	Weinsäure	12131	2
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	14186212	1
Fischar	Weinsäure	704061	2
Fischar	Weinsäure	705061	1
Fischar/Gehe	Weinsäure	705061	1
Fischar/Phönix	Weinsäure	704021	1
Fragon/Sanacorp	Weinsäure	13G03-N14	2
Gatt-Koller / Phoenix	Weinsäure	3334/08131514	1
Gehe	Weinsäure	7284696	1
Gehe	Weinsäure	703061	1
Gehe	Weinsäure	1325-B01-285487	1
Gehe	Weinsäure	16146806	1
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	12H02-N07	1
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	13G03-N14	2
Gehe/Fischer	Weinsäure	706061	1
Gehe/Henry Lamotte	Weinsäure	17/12	1
Klenk	Weinsäure	13405	1
L12	Weinsäure	14G07-B02-308555	1
Noweda/ Fischar	Weinsäure	702061	1
Otto Fischar	Weinsäure	705061	2
Otto Fischar/ Gehe	Weinsäure	709041	1
Otto Fischer GmbH	Weinsäure	705061	1
Phoenix	Weinsäure	12044115	1
Phoenix	Weinsäure	12Ho2-N07	1
Phoenix	Weinsäure	13116308	1
Phoenix	Weinsäure	12K29B01	1
Fagron	Weinsäure	13B15N01	1
Phönix	Weinsäure	11e24-n06	1
Phönix	Weinsäure	12286904	1
Phönix Gotha	Weinsäure	704021	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Weinsäure	17347104	1
Sanacorp WE: 19.0518 EK...	Weinsäure	16260406	1
Caelo	Weinsäure	11k10-n07	1
schubert / Phoenix	Weinsäure	1014PLV-755	1
Spangropharm	Weinsäure	10073111	1
Caelo	Weinsäure	11169406	2
apomix	Weinsäure		1
Caelo	Weinsäure		1
Caelo	Weinsäure	15164001	4
Caelo	Weinsäure	15130201	6
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	3
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	1

- 99 530 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 999 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	108 369
Typ B	0	140	0	112 374
Typ C	0	219	11	99 530

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 % (> 99,8881 %)	95,2174 % (> 93,9130 %)

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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	31,50	—
Magnesiumcitrat	34,67	—
Calciumcitrat-Tetrahydrat	40,50	—
Natriumtetraborat	41,36	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22501	22391	2,49	13,18
22384	22384	0,00	10,46
22383	22613	4,21	14,64
24806	24806	0,00	12,40
22613	22613	0,00	16,23
22391	22391	0,00	11,44

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wollwachsalkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20495-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole; Alchoholes adipis lanae; Alchoholes lanae; Wollwachsalkohole (pestizidarm)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wollwachsalkohole	4	2	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 429 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	173160	23972	40
Caelo	Wollwachsalkohole	181619	24165	40

- 112 434 Spektren aus insgesamt 2293 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	12340505	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13083912	1
Caelo	Wollwachsalkohole	11011401	1
Caelo	Wollwachsalkohole	23101408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13226408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13071502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	18092502	2
Caelo	Wollwachsalkohole	6111801	1
Caelo	Wollwachsalkohole	4/2015	1
Caelo	Wollwachsalkohole	14262501	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304505	2
Caelo	Wollwachsalkohole	17169701	3
Caelo/ Noweda	Wollwachsalkohole	13380601	1
Fagron	Wollwachsalkohole	16235702	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13083906	2
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	1

- 99 738 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 110 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 429
Typ B	0	80	0	112 434
Typ C	0	22	0	99 738

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 % (> 99,9893 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumstearat	39,75	–
Desoxycholsäure	43,15	–
Sojalecithin (Instantform)	46,93	–
Palmitoylascorbinsäure	48,59	–
Sorbitanmonostearat	51,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21520	21520	0,00	49,52
22328	22328	0,00	51,70
22329	22329	0,00	52,50
23098	23098	0,00	51,70
24722	24722	0,00	54,06

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20994-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xylitol	4	3	17

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Xylitol	14068206	21755	60	20140317
Caelo	Xylitol	15135405	22248	60	20150417
Caelo	Xylitol	15135405	22579	40	20150417
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754	60	AR-15-FG-008046-01
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254	60	20140919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylitol	15388101	22578	40
Caelo	Xylitol	163174	23061	40
Caelo	Xylitol	181133	24041	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylitol	13230305	1
Caelo	Xylitol	13230309	1
Caelo	Xylitol	14061401	1
Caelo	Xylitol	16317401	1
Caelo	Xylitol	15388104	2
Caelo	Xylitol	5112I-02787	1
Caelo	Xylitol	13230315	1
Caelo	Xylitol	3314M-02787	1
Caelo	Xylitol	18045302	4
Caelo	Xylitol	13230302	1
Caelo	Xylitol	12240612	1
Caelo	Xylitol	14G04-B04-298356	2
Fagron	Xylitol	13/23-N06	1
Fagron	Xylitol	16c14-B02-320887	1
Fagron	Xylitol	13H28N10	1
Fagron	Xylitol	12J25-N06	2
Fagron	Xylitol	13H28-N10	2
Caelo	Xylitol	18113304	1
Caelo	Xylitol	14068206	1
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	2

- 99 732 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 106 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	28	0	99 732

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neomycinsulfat	28,02	—
D-Galactose	38,37	—
Aciclovir	49,96	—
Natriumcitrat	52,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21754	21754	0,00	34,70
21755	21754	7,08	26,16
22248	21754	6,91	26,26
22254	21754	3,13	33,43
22579	21754	6,17	26,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylometazolinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20025-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xylometazolinhydrochlorid	4	2	53

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Xylometazolinhyd...	16074211	23246	40	20160318
Fagron	Xylometazolinhyd...	13I18-B03-295481	21722	60	AR-15-FG-007785-01
Fagron	Xylometazolinhyd...	14K19-B05-305006	21927	60	20141128
Fagron	Xylometazolinhyd...	14K19-B05-305006	21927SI	60	20141128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 329 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517SI [†]	60
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074211	23246SI [†]	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832SI	40

- 112174 Spektren aus insgesamt 2291 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 123 Spektren von 83 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	12027911	1
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	24111202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9276404	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	7
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287204	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9278404	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287212	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344908	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	2031502	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037910	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037912	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292812	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074205	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074216	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160740209	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074217	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160742095416	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073905	6
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	23051820	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345706	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	Xylometazolinhydrochlorid	13171205	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292803	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118821	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	8
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287201	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345707	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345708	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12027906	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292811	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287213	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	181102181	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1703902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074201	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	4
Celoa vdL	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13E06-N11	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	10416XMHC	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	15Jo6-B99-313751	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	1318-B03-295479	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12G31-N01	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	10118802	1
GEHE	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	1
Nachprüfung	Xylometazolinhydrochlorid	4317E-03337	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I09-N02	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292804	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073909	2
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	153037907	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	1

- 99 637 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 072 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 329
Typ B	0	340	0	112 174
Typ C	0	119	4	99 637

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 % (> 99,8881 %)	96,7480 % (> 94,3089 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ornithinaspartat	24,15	–
Tetracain Base	42,04	–
Methacholiniumchlorid	44,03	–
Tretinoin	45,62	–
Mometasonfuroat, mikronisiert	57,81	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	43,35
21517	21516	3,83	44,38
21722	21722	0,00	45,33

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21927	21722	5,43	45,92
23246	21722	3,68	45,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **20517-2020-03-11**
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xylose	4	5	20

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Xylose	17160902	23413	40	20170704
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763	60	20140407
Fagron	Xylose	16A25-B05-328261	23524	40	20160215

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 469 Spektren aus insgesamt 1908 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylose	13133402	20868	40
Caelo	Xylose	162064	22758	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylose	171609	23656	40
Caelo	Xylose	173188	23849	40
Caelo	Xylose	190499	24527	40

- 112314 Spektren aus insgesamt 2290 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	12120101	1
Caelo	Xylose	13133410	1
Caelo	Xylose	13133404	2
Caelo	Xylose	16002302	2
Caelo	Xylose	5031501	1
Caelo	Xylose	11031501	1
Caelo	Xylose	16002301	3
Caelo	Xylose	16002309	1
Caelo	Xylose	16206405	1
Caelo	Xylose	17160905	1
Caelo	Xylose	13133414	3
Eigenherstellung	Xylose	80414HJK01	1
Fagron	Xylose	10121401	1
Fagron	Xylose	28111405	1
Fagron	Xylose	14E-B03_300658	1
Fagron	Xylose	13133415	1
Fagron	Xylose	80414PJK01	1
Falcento	Xylose	2013051801	1
Phoenix 20.06.2014	Xylose	13A31-B04-292396	1
Phoenix Goettin	Xylose	13133422	1
Caelo	Xylose	17160902	1
Euro OTC	Xylose		1

- 99732 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30104 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 469
Typ B	0	200	0	112 314
Typ C	0	28	0	99 732

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 % (> 99,8882 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Isosorbiddinitrat 40%	51,98	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	58,36
21763	21606	13,56	58,59
23413	21606	12,38	58,77
23524	21606	13,23	58,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zinkacetat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20398-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zinci acetat dihydricus; Zincum aceticum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zinkacetat-Dihydrat	3	2	16

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 320 943 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.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	23514	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	182046	24213	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	170204	23637	40

- 112 394 Spektren aus insgesamt 2292 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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	15160801	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160804	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383306	3
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17197601	6
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383304	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316405	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17365807	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	18204604	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383308	2
phönix	Zinkacetat-Dihydrat	15383301	1

- 99 729 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 109 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 549
Typ B	0	120	0	112 394
Typ C	0	16	15	99 729

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 % (> 99,8882 %)	51,6129 % (> 41,9355 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cholinhydrogentartrat	42,01	–
Ornithinaspartat	45,32	–
Serin	65,22	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	2,92	46,37
23030	23030	0,00	48,09
23031	23031	0,00	45,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zinkgluconat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 20379-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zinkgluconat	6	7	16

Abgrenzung gegenüber verwandten Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Die Abgrenzung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* gegenüber namentlich oder chemisch ähnlichen Substanzen des Europäischen Arzneibuches ist in der folgenden Tabelle dargelegt.

Art der Abgrenzung	
Zinkgluconat	
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Eisen(II)-gluconat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
Caelo	Zinkgluconat	170165	23034	40	20170125*
Caelo	Zinkgluconat	170951	23292	40	20170518*
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709	60	20140902
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882	60	20150827*
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035	22513	40	20160427*
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	24150	40	20180725*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 320 943 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.
- 108 389 Spektren aus insgesamt 1906 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von 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.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 112234 Spektren aus insgesamt 2288 Chargen von 794 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkgluconat	16178801	1
Caelo	Zinkgluconat	17016502	2
Caelo	Zinkgluconat	17095103	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018-01	4
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018-02	36
Euro OTC	Zinkgluconat	1701017-01	31
Euro OTC	Zinkgluconat	1706009-01	66
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004-01	27
Euro OTC	Zinkgluconat	1709012-0103707875	1
Euro OTC	Zinkgluconat	170901201	9
Euro OTC	Zinkgluconat	1312010-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	27061711	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019-01	14
Fagron	Zinkgluconat	14J30-B06-300520	1
KOKO Gmbh	Zinkgluconat	1810014-01	28
Euro OTC	Zinkgluconat	1405011-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	1

- 99 535 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 110 Chargen von 703 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	108 389
Typ B	0	280	0	112 234
Typ C	0	225	0	99 535

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 % (> 99,8881 %)	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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tobramycinsulfat	19,36	—
Neomycinsulfat	35,43	—
Aciclovir	37,64	—
Trometamol	41,48	—
Arginin	46,06	—
Magnesiumcitrat	47,94	—
Levothyroxin-Natrium	50,76	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,50	19,48
21882	21882	0,00	25,28
23034	23034	0,00	23,46
23292	23292	0,00	22,85
22513	22513	0,00	26,08
24150	24150	0,00	19,36

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.

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 9031 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	60	0814J-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	60	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	60	0814I-03361
Flora Apothek...	Amygdalin	13121802	40	1405619
Auropure Life...	Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%	PA02099-17102131	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%	BAE150902	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%	BAE150902	60	beim Lieferant
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	60	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Sigma-Aldrich	Betamethasonacetat	LRAA8500	40	CRS
Sigma-Aldrich	Betamethasondihydro-genphosphat-Dinatrium	MKBS9676V	40	CRS
Flora Apothek...	Calciumcolaminphosphat	14384	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	33299	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	66606	40	beim Lieferant
Yino Pharma	Chondroitinsulfat-Natrium	YN010511806006	40	20180912
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	60	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	60	0814I-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	60	0814K-01278
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	60	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13071504	60	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	60	1316R-01279

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	60	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	60	0814K-01279
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	40	beim Lieferant
New Zealand P...	Desoxycholsäure	0416720	40	beim Lieferant
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	60	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Sigma-Aldrich	Diclofenac-Kalium	D1039990	40	CRS
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295901	60	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267601	60	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142506	60	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295901	60	1316Q-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N03	60	0914C-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	067052	40	2017D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	60	0914D-03065
Safic-Alcan	Dimercaptobernsteinsäure	20170210	40	beim Lieferant
Caelo	Eberwurzel	12232802	40	20120822
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13214804	40	20130806
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	60	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
EDQM	Fenticonazolnitrat	1.3	40	CRS

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Flora Apothek...	Glycyrrhizinsäure	10588	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1205027	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1705007	40	20170601*
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1905017	40	20190709*
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10265602	40	20101206
Caelo	Heublume	12317104	40	20121122
Klenk	Heublume	1400A130304	40	20130403
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	40	20151028
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393602	60	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	13267702	60	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393602	60	1516J-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I25-N05	60	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-N02	60	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I25-N05	60	1516I-01334
Caelo	Indische Flohsamenschalen	13238005	40	20130816
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325715	40	20111205
Caelo	Kamillenblüten	12337605	40	20121122
Dr. Behr	L-Carnitin Hydrochlorid	WE11030091	60	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE11060069	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	60	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1302017-01	40	beim Lieferant
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	60	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	60	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	60	1516A-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	60	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67033	60	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	60	0914H-02949
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	36985	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	46816	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	80919	40	beim Lieferant
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	60	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224602	60	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12215811	60	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224602	60	1516B-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	40	1917R-03538

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	60	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439404	60	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125207	60	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13349505	60	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439404	60	1416R-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	13G08-N04	60	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	60	0914H-01879
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	31	0914E-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	60	0914G-07776
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268908	60	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12034515	60	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	12173202	60	0914E-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	60	0914F-01040
Euro OTC	Praziquantel	1908004	40	20190830*
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350204	80	1403711
Caelo	Siam-Benzoe	12321312	40	zu erfassen
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	40	20120102
Galke	Süßholzwurzel, geschält	22728	40	beim Lieferant
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	AR-15-FG-007678-01
Caelo	Tang, geschn.	15418801	60	AR-17-FG-007505-01
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	60	AR-15-FG-014020-01
Caelo	Veilchenwurzel	11026705	40	20110221
Caelo	Wacholderbeeren, zerstoßen	13367302	40	20131122
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	40	20120112
Caelo	Zinkstearat	180628	40	20180322*

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 891 Chargen. Daran wurden 39 185 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
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	12H08-N03	40	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	14A22-B05-291560	60	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	16H23-B98-325052	40	20160913
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	40	1402308
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	60	1608169
Fagron	5-Fluorouracil	16D01-U05/3-327376	40	20161117
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	12H21-N08	40	20120831
Roth	Aesculin	155206581	60	20131022
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12049604	40	20120229
Euro OTC	Alanin	1710009	40	20171018*
Euro OTC	Alanin	1601033-01	40	20160225
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113303	40	20120427
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	40	20120620
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147201	40	20120608
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, kristallin	12I27-N01	40	20121009
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	40	beim Lieferant
Caelo	Aluminiumoxid, wasserhaltiges	12163019	40	20120621
Caelo	Aluminiumoxid, wasserhaltiges	13119121	40	20130503
Caelo	Amfetaminsulfat	18186907	40	1919M-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	18186907	40	1919M-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Fagron	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04-288620	60	AR-16-FG-008919-01
Fagron	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04-304547	60	20131024
Fagron	Amiloridhydrochlorid	15C25-B05-325653	40	20150410
Fagron	Amiloridhydrochlorid	16K07-B02-329114	40	20170104
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17F02-B06-335953	40	20170630
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	40	20121206
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1209013-01	40	20120928
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	182108	40	20180926*
abcr GmbH	Amygdalin	1310927	40	beim Lieferant
abcr GmbH	Amygdalin	1310579	40	beim Lieferant
Auropure Life...	Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%	PA02099-160822	30	beim Lieferant
Caelo	Angelikawurzel	12168701	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Angelikawurzel	12080404	40	1403053
Caelo	Angelikawurzel	12080409	40	20120322
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	40	20120621
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	60	1509356
Caelo	Anis	11370301	40	20120117
Caelo	Anis	13333903	40	20131018
Klenk	Anis	2700A140129	60	20140926
Klenk	Anis	2700A160511	60	1708049
Caelo	Anis, gepulvert	11306203	40	20111110
Caelo	Anis, zerstoßen	12111301	40	20120420
Caelo	Anis, zerstoßen	13357101	40	20131202
Caelo	Apfelstücke, geschn.	11229807	60	beim Lieferant
Caelo	Arnikablüten	11285702	40	20111118
Caelo	Arnikablüten	11259801	40	20110923
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173302	40	20120706
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13310707	40	20130930
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	3871B100713	40	20100721
Fagron	Baclofen	18I28-B02-356294	40	20181015
Inresa	Baclofen	206031617/09062017	40	AR-17-FG-018577-01
Caelo	Badekamille	12115805	40	beim Lieferant
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	12138005	40	1403809
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	12138008	40	1508496
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	13113204	60	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033809	40	20120228
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186502	40	20120705
Caelo	Bariumsulfat	171113	40	20170509*
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	40	1404538
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	13072801	40	20130326
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12066404	50	20120321
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	40	20120131
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	40	20130625
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	12038203	40	20120306
Caelo	Bentonit	12237603	40	20120810
Caelo	Benzalkoniumchlorid	16171603	40	20160715
Merck KGaA	Benzoylperoxid, wasserhaltig	S7012241509	60	20130317
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112601	40	20120430
Klenk	Berufskraut, geschn.	4511K130314	40	20130402
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	40	1402684
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 Verreibung (Reisstärke)	17F12-B10-34942	40	20170728
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007205	40	20120118
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007205	60	20120118
Caelo	Bibergeil, gepulvert	12137409	40	1402590
Caelo	Bibergeil, gepulvert	13410403	40	20131231
Caelo	Bibergeil, gepulvert	13410403	40	20131231
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	40	20120206
Caelo	Bibernellwurzel	12027407	40	20120206
Caelo	Bibernellwurzel	12024406	40	20120206
Caelo	Bimssteinpulver	180533	40	20180222*
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193105	40	20120710
Klenk	Birkenrinde, geschn.	0561A121121	40	20121127
Caelo	Bittere Mandeln	13220401	40	1406296
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	60	AR-15-FG-008161-01
Caelo	Bitterer Fenchel	12094708	40	zu erfassen
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	40	20120705
Caelo	Bitterer Fenchel	13413702	40	1412549

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bitterer Fenchel	14376403	60	20150108
Caelo	Bitterer Fenchel	161603	60	20160718*
Caelo	Bitterer Fenchel	17020610	40	1708048
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	1412547
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	AR-15-FG-002805-02
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	60	AR-15-FG-008160-01
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	12226101	40	20120809
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Stengel, geschn.	10375602	40	20110113
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Stengel, geschn.	13254305	40	20130806
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.	12244501	40	20120817
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.	14120602	40	20140417
Caelo	Bockshornsamen	11313204	40	20111122
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	12149605	40	20120629
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	15308704	60	AR-17-FG-006625-01
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264B130205	40	1408080
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264A151001	60	AR-16-FG-014493-01
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	50	20110221
Caelo	Boldoblätter, geschn.	13367904	40	20131122
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	40	20120727
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	40	20111214
Caelo	Borretschkraut, geschn.	11206712	40	20110822
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184702	40	20120628
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	21238	40	beim Lieferant
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	40	1402203
Caelo	Brennnesselsamen	11126211	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselsamen	13387110	40	1410300
Klenk	Brennnesselsamen	7470A111117	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254903	40	20111121
Roth	Brillant Blau R 250 (C.I.42660)	314217301	60	beim Lieferant
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030707	40	20110303
Galke	Brombeerblätter, geschn.	18060	40	20111021
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	60	20140701
Sigma-Aldrich	Bromelain	BCBM1589V	40	beim Lieferant
Sigma-Aldrich	Bromthymolblau	MKBQ5404V	40	zu erfassen
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007505	40	1403462
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005309	60	20140203
Caelo	Buccoblätter	12034903	40	20120221
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	40	beim Lieferant
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	60	zu erfassen
Fagron	Bupivacainhydrochlorid	17E22-B08-345817	40	1905513
Fagron	Bupivacainhydrochlorid	17L05-B04-358735	40	20180111
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	1919M-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	12172908	60	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	1919M-07774
Euro OTC	Calciumcarbonat, leicht	1611008-01	40	20161201
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	182411	35	20181022*
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	36986	40	beim Lieferant
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gepulvert	181117	40	20180528*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumhydroxid	13E22-N07	20	20130626
Caelo	Calciumoxid	182244	39	20181106*
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	163363	40	20161214*
Caelo	Calciumsulfat-Hemihydrat	153451	30	20151103*
Caelo	Campecheholz	11074105	40	beim Lieferant
Caelo	Carbachol	11150302	31	1401147
Caelo	Carnaubawachs	170903	40	20170512*
Caelo	Carnaubawachs	183330	40	20190114*
Lycored corp.	Caromix	CMX-LLCV-011401	40	20140131
Caelo	Chinarinde, geschn.	11238512	40	1403463
Caelo	Chinarinde, geschn.	13031007	40	20130207
Caelo	Chinarinde, geschn.	14009304	40	AR-15-FG-007677-01
Caelo	Chinarinde, geschn.	15301903	60	AR-17-FG-007831-01
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	14A09-B03-290724	40	AR-15-FG-012308-01
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-324203	40	20160412
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-322510	40	20160412
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-329881	40	20160412
Fagron	Chlorobutanol-Hemihydrat	14A06-B31-290310	60	1412458
Audor	Chlorprothixenhydrochlorid	AP05061117C	40	1810394
Audor	Chlorprothixenhydrochlorid	AP04120418C	40	20180925
Yino Pharma	Chondroitinsulfat-Natrium	YN010511806007	40	20180912
Yino Pharma	Chondroitinsulfat-Natrium	YN010511805005	40	20180912
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1303028-01	40	1403474
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-02	60	20140807
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281112	40	20101118
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237901	40	zu erfassen
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237903	40	20130812
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	40	1401148
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	13G24-N05	40	20130826
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	40	20120104
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	40	1402306
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	60	AR-16-FG-008930-01
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 Verreibung (Reisstärke)	13E16-N01	40	20130619
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	40	1919M-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	40	1919M-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	40	1919I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	40	1919I-01278
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	40	0814I-01280
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	60	0814I-01280
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187906	40	1919M-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349702	40	2017C-01279

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187906	40	1919M-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	067054	40	2017D-01279
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	40	1403477
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	60	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	40	20150115
Gatt-Koller	Coffeincitrat	1783/05140715	60	AR-15-FG-014994-01
Gatt-Koller	Coffeincitrat	4065/11164916	40	20161130
Euro OTC	Curcuma-Extrakt 95%	L1408013	60	20140815
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	11160403	60	20110628
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136503	40	1405295
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	13360202	40	1411363
Fagron	Cyproheptadinhydrochlorid	16K07-B01-350645	40	1906179
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1304019-01	40	20130517
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1507006	60	20150713*
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1510015	60	20151112*
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1603018	40	20160419*
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1701012	40	20170207*
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1706023	40	20170721*
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1807010-01	40	20180808
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1901012	40	20190206*
VMP Chemiekon. . .	D-(+)-Glucosaminhydrochlorid	144212943	40	20140402
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	40	1405612
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	40	20111130
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1503016-01	60	20150319
Caelo	Damianablätter, geschn.	11026608	40	20110221
Caelo	D-Campher	162354	40	20160809*
Caelo	D-Campher	190097	40	20190124*
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	60	AR-16-FG-004648-01
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	40	beim Lieferant
Roth	Desoxycholsäure Natriumsalz (>= 98% für die Biochemie)	084181622	40	1405618
Roth	Desoxycholsäure Natriumsalz (>= 98% für die Biochemie)	154212633	60	20140327
Roth	Desoxycholsäure Natriumsalz (>= 98% für die Biochemie)	385212633	60	20140327

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (Reisstärke)	18C13-B06-348239	40	20180502
Sigma-Aldrich	Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	LRAC1690	40	CRS
Sigma-Aldrich	Dexamethasonisonicotinat	Y0000538	40	CRS
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	18115205	40	1919M-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	18115205	40	1919M-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	067052	40	2017D-03065
Caelo	Dillfrüchte	12289901	40	1403464
Caelo	Dillfrüchte	12342906	40	20121206
Caelo	Dillfrüchte	14018705	60	zu erfassen
Klenk	Dillfrüchte	2680A170222	60	20170308
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295103	40	20111103
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295107	40	zu erfassen
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	40	1402204
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007610	40	20130208
abcr GmbH	Dimercaptobernsteinsäure	1005874	39	beim Lieferant
Safic-Alcan	Dimercaptobernsteinsäure	20180130	40	beim Lieferant
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	10189103	40	20100804
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314705	40	zu erfassen
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314705	80	20111115
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	14110802	60	20140428
Sand 12 GmbH	D-Ribose	L201211720	35	beim Lieferant
Fagron	Drofeninhydrochlorid	13I09-N05	40	20130524
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-323028	40	20150709
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-330979	40	AR-17-FG-015434-02
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-330979	40	20150709
Fagron	Drofeninhydrochlorid	18A18-B99-345993	40	20180308
Caelo	Eberwurzel	12163702	40	20120628
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265103	40	20111006
Klenk	Echtes Labkraut, geschn.	3921B101012	40	20111216
Fagron	Econazolnitrat	12H08-N02	40	1312442
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	40	20110606
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	AR-16-FG-011359-01
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-327805	40	20140804
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	20140127
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	40	20110829
Caelo	Efeublätter, geschn.	13276304	40	20130913
Caelo	Ehrenpreisraut, geschn.	12162503	40	20120703
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	40	20121114
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101905	40	20110406
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	11235004	40	20110909

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348617	40	20101221
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	40	1403492
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	40	20131203
Euro OTC	Eisen(II)-gluconat	1805025	40	20180604*
Caelo	Eisen(II)-sulfat- Heptahydrat	11340509	40	1401568
Caelo	Eisen(III)-chlorid- Hexahydrat	12354703	40	1401391
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	170991	40	20170523*
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187602	40	20120719
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	40	20121123
Fagron	Enalaprilmaleat	16K14-B02-336220	40	1801425
Fagron	Enalaprilmaleat	17J18-B03-347278	40	20171208
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007103	50	1403630
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	40	20120117
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	13410503	40	1508394
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244603	40	20120914
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117903	40	20110428
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	40	20110304
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B120925	40	20121005
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	40	20120425
Caelo	Erwachsenenlakritz	13068904	40	20130315
Caelo	Erwachsenenlakritz	14050601	60	beim Lieferant
Caelo	Erwachsenenlakritz	13180904	60	zu erfassen
Caelo	Eschenblätter, geschn.	11031303	40	20110224
Klenk	Eschenrinde, geschn.	0871B110127	60	20110128
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	60	1410436
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	60	20140417
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307706	40	20111111
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	40	20120710
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Caelo	Flohsamen	10291206	40	zu erfassen
Caelo	Flohsamen	10291205	80	20101119
Caelo	Flohsamen	13305903	40	zu erfassen
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	AR-16-FG-008733-01
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	AR-16-FG-014225-01
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	20150821
Audor	Fluconazol	APAFNLN0217023F	40	20170421
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	20150821
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	20150821
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	20150821
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153306	40	20120618
Caelo	Galgantwurzelstock	12125001	40	20120516
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	40	20120109
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	40	1403491
Caelo	Galgantwurzelstock	11375909	40	1403324
Caelo	Galgantwurzelstock	12330308	40	20121203
Caelo	Galgantwurzelstock	14159504	60	1511617
Caelo	Gänseblümchen	11068306	40	20110323
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328105	40	20111130
Galke	Gänsefingerkraut, geschn.	22840	40	beim Lieferant
Klenk	Geißrautenkraut, geschn.	3901C110905	40	20111005
Fagron	Gelborange S	13I05_N04	40	20130903
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12185605	40	1403465
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	40	20121130
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	13262904	40	20130926
Caelo	Getrocknetes Magnesium- sulfat	172990	40	20171129*
Caelo	Gewürznelken	12095805	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gewürznelken	16207804	60	1708676
Klenk	Gewürznelken	1260A150916	40	1708050
Klenk	Gewürznelken, gepulvert (Gewürz)	1264B141007	60	AR-15-FG-014858-01
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151703	40	20120613
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	40	1411088
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	60	20131028
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	16281501	60	1708047
Caelo	Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert	12192505	40	1403672
Caelo	Ginsengwurzel	12080208	40	20120329
Caelo	Ginsengwurzel	11349206	40	20111227
Caelo	Ginsengwurzel	13341008	40	20131029
Caelo	Ginsengwurzel	13237805	40	20130816
abcr GmbH	Glycyrrhizinsäure	1222024	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1810009	40	20181025*
Klenk	Grüner Tee	5100A100611	40	20120126
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	40	1406340
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	40	20111222
Caelo	Guajakholz, geschn.	13343802	40	20131113
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	40	20111020
Caelo	Hagebutten	12064202	40	20120328
Caelo	Hagebutten	11232204	40	20110919
Klenk	Hagebuttenkerne	7240A120402	60	20120404
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301407	60	20111110
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	10102915	40	20100517
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269902	40	1405176
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269904	40	20130924
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	40	20121213
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361303	40	20121213
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330001	40	20121127
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B130404	40	20130507
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270508	40	20101018
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011209	40	20110218
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140206	40	20120605
Caelo	Hennablätterpulver	12122302	40	beim Lieferant
Caelo	Hennablätterpulver	12267304	40	beim Lieferant
Klenk	Herzgespannkraut, geschn.	4071A121211	40	20130104
Caelo	Hibiscusblüten	12007311	60	20120124
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	60	20110303
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362701	40	20121219
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328208	40	20111205
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	40	20120426
Caelo	Holunderbeeren	12267807	40	1403466
Caelo	Holunderbeeren	13367704	40	1410179
Klenk	Holunderbeeren	3010A120202	40	zu erfassen
Klenk	Holunderblätter, geschn.	2321B130221	60	20130226
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221902	40	20120821
Fagron	Homatropinhydrobromid	18L11-B03-356938	40	1905511
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	40	20120213
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	40	20120817
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	60	AR-15-FG-000944-01
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	60	20140509
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	60	20130920
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16F20-B05-323903	40	20160805
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	40	20151028
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	40	20161206
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	40	20161206
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	48	20140509
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	45	20130920

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16F20-B05-323903	20	20160805
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	25	20151028
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	22	20151028
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	37	20161206
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	36	20161206
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18316002	40	1919M-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18316002	40	1919M-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	17F01-B01-337510	40	1919I-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	17F01-B01-337510	40	1919I-01334
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s)	181131	40	20180612*
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s)	191675	40	20190716*
Caelo	Hydroxyethylcellulose (15.000 mPa · s)	190174	40	20190411*
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	40	1601099
Caelo	Indische Flohsamen	11185807	40	20110727
Caelo	Indische Flohsamenschalen	12148103	40	20120628
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1308020-01	60	8958
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1611023-01	60	9889
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	12180601	40	20120730
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	14120701	40	20140516
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13321904	40	20131016
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B140724	60	AR-15-FG-014915-01
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B150325	60	1606616
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B160429	60	1704440
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B170127	60	1708675
Spinnrad	Inulin	1112300433	40	beim Lieferant
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187106	40	1403493
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350803	40	20131114
EDQM	Isoconazol	1.1	40	CRS
EDQM	Isoconazolnitrat	1.1	40	CRS
Caelo	Isomalt	170812	40	20170421*
Caelo	Jasminblüten	12143201	40	20120606
Caelo	Jod	181635	40	20180704*
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	12272801	40	1403468
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	14212502	60	20140829
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	14212509	60	20140829
Caelo	Johannisbrotkerne, gepulvert	10376516	40	20110106

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Johannisbrotkerne, gepulvert	13379403	40	beim Lieferant
Caelo	Kaliumbromid	11208211	40	20110803
Caelo	Kaliumcarbonat	180995	40	20180412*
Caelo	Kaliumdihydrogenphosphat	172493	40	20170911*
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1805027-01	40	20180606
Caelo	Kaliumhydroxid	180083	40	20180118*
Caelo	Kaliumiodid	11090222	40	20110415
Caelo	Kaliummetabisulfit	12325906	40	20121106
Caelo	Kaliummonohydrogenphosphat	12366501	40	10401307
Caelo	Kaliumnitrat	12236703	40	20120807
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	60	20150723
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	9757
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	20150723
Euro OTC	Kaliumpermanganat	1708016-02	40	20170824
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12239001	40	20120905
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295902	40	20121025
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschält, geschn.	12076404	40	20120328
Caelo	Kamillenblüten	12294804	40	20121113
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	40	1404400
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	40	20110520
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	40	20120802
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	zu erfassen
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	14087106	60	zu erfassen
Caelo	Kardamomfrüchte	11309107	40	20111111
Caelo	Kardamomfrüchte	13260504	40	20130906
Klenk	Kardamomfrüchte, gepulvert (Gewürz)	2765A130524	60	AR-15-FG-015285-01
Klenk	Kerbelkraut, gerebelt	3721A100329	40	20111128
Inresa	Ketoprofen	F1300183	60	AR-15-FG-009572-01
Inresa	Ketoprofen	F1300182	60	20150617
Caelo	Kiefernspossen, geschn.	11164708	60	20110610
Caelo	Kiefernspossen, geschn.	13256105	40	20130828
Caelo	Klatschmohnblüten, geschn.	12008104	40	20120131
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	40	20110523
Caelo	Kolloidales Silber zum äußerlichen Gebrauch	173615	40	20180312*
Caelo	Königskerzenblüten	11366403	40	20120105
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11233402	60	20110914
Caelo	Koriander	12080904	40	zu erfassen
Caelo	Koriander	13299403	40	1412548
Caelo	Koriander	16010212	60	AR-17-FG-015965-01
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	10291105	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	13241902	60	AR-15-FG-005838-01
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133906	40	20120516
Kreatin.de GmbH	Kreatin	300331	50	1405615
Caelo	Kreuzkümmel	11378308	30	20120124
Klenk	Kreuzkümmel, feingepulvert	2824B121001	40	20121009
Caelo	Kubeben	11081903	40	20110404
Caelo	Kümmel	11003217	40	20110209
Caelo	Kümmel	13397104	40	AR-15-FG-001526-01
Caelo	Kümmel	13397104	60	AR-15-FG-001527-01
Caelo	Kümmel	13306006	60	AR-16-FG-000540-03
Caelo	Kümmel	15097115	60	AR-17-FG-006649-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116904	40	20120503
Caelo	Kümmel, zerstoßen	13367101	40	20130503
Caelo	Kümmel, zerstoßen	14358801	60	AR-15-FG-014914-01
Caelo	Kümmel, zerstoßen	16073201	60	AR-17-FG-006648-01
Caelo	Künstliches Emser Salz	181633	40	20180621*
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	162409	40	20160825*
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249002	40	1404542
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249006	40	20120917
Klenk	Labkraut, kletterndes, geschn.	4731B110809	40	20110930
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	40	20120831
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	40	20110125
Caelo	Lärchenschwamm	13130602	48	1405003
Caelo	Lärchenschwamm	14190702	60	20140730
Caelo	Lärchenschwamm	14190706	60	20140730
Klenk	Lärchenschwamm	1061A120312	40	zu erfassen
Caelo	Lavendelblüten	12088003	60	20120411
Caelo	Lavendelblüten	13336005	40	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1708023	40	20170907*
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000160672	40	beim Lieferant
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000170113	40	beim Lieferant
Caelo	Leinsamen	12186902	60	zu erfassen
Caelo	Leinsamen	12092102	60	20120402
Caelo	Leinsamen	13296703	40	20131008
Caelo	Leinsamen	13412801	40	20140113
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	11181609	40	20110629
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	55	20110420
Caelo	Lorbeerblätter	12299103	40	20121108
Klenk	Lorbeerblätter, feingepulvert	2124A110329	40	1411032
Klenk	Lorbeerblätter, feingepulvert	2124A110329	60	20140310
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, geschn.	11217109	40	20110824
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363102	40	1403708
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329701	40	20131017
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329708	40	1411089
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621B151029	60	AR-17-FG-007535-01
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14C11-B01-296014	60	20140324
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01-309247	60	20141027
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01-309247	60	AR-16-FG-011486-01
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275701	40	20121023
Klenk	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	60	20120327
Fagron	Mafenidacetat	15J20-B05-342526	40	20151221
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	60	AR-16-FG-008660-03
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	60	20151016
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	17C21-B05-333111	40	20170412
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	18D23-B01-350069	40	20180625
Euro OTC	Magnesiumcarbonat, leichtes, basisches	1711011-01	40	20171116
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1802023-01	40	20180223
Caelo	Magnesiumhydrogenphosphat-Trihydrat	12181911	40	20120716
Caelo	Magnesiumhydroxid	16253301	30	20160921

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesiumoxid, leichtes	180818	40	20180322*
Caelo	Magnesiumperoxid 22-28%	190555	40	20190306*
Caelo	Magnesiumsulfat- Heptahydrat	13340814	60	20131024
Euro OTC	Magnesiumtrisilicat	1608024-01	40	20160908
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	274920	40	66662
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	40	20101217
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13381501	40	20140103
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	40	20111214
Inresa	Maltodextrin	R1503902	60	AR-15-FG-008821-01
Inresa	Maltodextrin	R1600014	60	20160202
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	40	20120614
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187405	40	20120719
Caelo	Mangansulfat-Monohydrat	171648	40	20170714*
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	40	1403534
Caelo	Manna, gepulvert	14001401	40	20140115
Caelo	Manna, geschn.	11308907	60	zu erfassen
Caelo	Manna, geschn.	13127007	40	zu erfassen
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	40	20110608
Caelo	Mariendistelfrüchte	13342002	40	beim Lieferant
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365601	40	20110111
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091707	40	20110428
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118004	40	20130506
Galke	Mateblätter, geschn.	21684	40	beim Lieferant
Klenk	Mäusedornwurzelstock, geschn.	7081B110301	60	20130131
Caelo	Medizinische Kohle	181885	40	20180813*
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, geschn.	12101804	60	20120405
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, geschn.	13341204	40	20131030
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032318	40	20120302
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214713	40	20130806
Galke	Melissenblätter, geschn.	22218	40	beim Lieferant
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A090630	130	20120328
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121029	55	20121113
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135309	40	1917R-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	40	1919Q-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135309	40	1917R-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	40	1919Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	40	1919I-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	40	1919I-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	067055	40	1917S-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	067055	40	1917S-02949
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12276308	40	1509299
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03-N11	40	20130813
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	60	20130625
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	60	AR-15-FG-004742-01
EDQM	Metronidazolbenzoat	1.3	40	CRS
Th. Geyer	Mg-Ca-K-collaminphosphat	54610	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-collaminphosphat	54610	40	beim Lieferant
Dr. K. Hollbo...	Miconazol	029C064	40	20190415
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	40	1917Q-07393
Fagron	Midazolam	17J16-B01-342518	40	1919I-07393
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	30	1917Q-07393
Fagron	Midazolam	17J16-B01-342518	40	1919I-07393
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224611	40	1917S-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224611	30	1917S-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15J07-B01-320717	40	1917Q-03538

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	40	1919J-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15J07-B01-320717	30	1917Q-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	30	1917R-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	40	1919J-03538
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	30	20111027
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	40	1501649
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	40	AR-15-FG-006453-01
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318705	60	zu erfassen
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188607	40	1919Q-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188607	40	1919Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	40	1919I-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	40	1919I-01879
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	17331510	40	2319I-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	60	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	29	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	17331510	40	2319I-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Caelo	Muskatnüsse	12067304	40	20120320
Caelo	Muskatnüsse	13266002	40	20130906
Klenk	Muskatnüsse	7320A121002	40	20121012
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A160405	60	9888
Caelo	Myrrhe	11277111	60	1403081
Caelo	Myrrhe	12269901	40	1403470
Caelo	Myrrhe	13108701	40	AR-15-FG-000946-01
Klenk	Myrrhe	3355B120628	40	AR-15-FG-000945-01
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99-297091	60	20140813
Caelo	Natriumbromid	171191	40	20170510*
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	173613	40	20180115*
Caelo	Natriumcarbonat-Monohydrat	16310205	40	20161221
Pharmorgana	Natriumdichloracetat	1000150016	40	beim Lieferant
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	12198506	40	20120705
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1202015-01	40	20120221
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1807021-01	40	20180725
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	12E02-N15	80	20120521
Caelo	Natriumiodid	161701	40	20160706*
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	L1305049-01	45	20130806
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	L1305049-01	60	20130806
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Heptahydrat	12109002	40	20120424
Caelo	Natriumnitrat	11045910	40	20110225
Caelo	Natriumnitrit	171360	30	20170522*
Caelo	Natriumperborat, wasserhaltiges	11158903	40	20110616
Euro OTC	Natriumsulfat, wasserfreies	1801046-01	40	20180202
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1708012-02	40	20171005
Caelo	Natriumthiosulfat Pentahydrat	181648	40	20180712*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	1401461
Fagron	Nitrofurantoin	11K-21-N23	40	20111128
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	20120417
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	40	20130304
Fagron	Nitrofurantoin	11I07-N11	40	20110829
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	AR-16-FG-003763-01
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	20151028
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel, geschn.	45053	40	beim Lieferant
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325505	45	20101221
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374004	40	20120125
Caelo	Ölbaumbblätter	11270106	40	20111013
Caelo	Ölbaumbblätter	12316808	60	AR-15-FG-001051-01
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	12225702	40	20120809
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258805	40	20130826
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B110718	40	20120605
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	40	1919Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	40	1919Q-07734
AppliChem	Papain	1G000215	40	1407433
Caelo	Pappelknospen	12027505	40	20120131
Klenk	Pappelknospen, zerstoßen	3266B130826	40	1410178
Klenk	Pappelknospen, zerstoßen	3266B150624	60	20150701
Klenk	Passionsblumenkraut, geschn.	4231A120329	40	20120419
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A130909	40	1407600
Klenk	Petersilienkraut, gerebelt	4262A091116	60	20110719
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	12080301	40	20120329
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11347607	40	20111220
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11294401	40	20111104
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12321503	130	20121026
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13288303	40	20131002
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	20244	40	20120518
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	19537	40	beim Lieferant
Klenk	Pfingstrosenwurzel, geschn.	6421B120327	60	20120403
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Caelo	Piment, gepulvert (Gewürz)	12042703	40	beim Lieferant
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)	12287810	40	1405242
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266605	40	20120907
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266703	40	20120907
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, geschn.	12067405	40	20120327
Fagron	Prednisolon 1:10 Verreibung (Reisstärke)	16F09-B04-341023	40	20161012
Sigma-Aldrich	Prednisolonpivalat	P2805000	40	CRS
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	11334302	40	20111129
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	11124120	40	1403460
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	13396103	40	20131212
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	13396103	40	20131212
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186702	40	20120629
Dr. Behr	Quercetin	WE-13030084-02	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043818	60	1403280
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	16009901	60	9886
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057818	40	20110314
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211906	40	20120827
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235213	40	20130822
Caelo	Rifampicin	152446	40	20150831*
Caelo	Rifaximin	161053	60	20160607*
Caelo	Ringelblumenblüten	11221404	40	20110930
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130321	40	20130408
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187605	40	20110930
Caelo	Rosenblüten	11299204	40	beim Lieferant
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304912	40	20111107
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193408	40	20110728
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14159601	60	20140617
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A131118	60	AR-15-FG-008499-01
Caelo	Roskastanienblätter, geschn.	11063503	40	20110315
Caelo	Roter Ton, gepulvert	12093503	40	beim Lieferant
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	11293101	40	20111028
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06-295483	60	20131204
Klenk	Safran (Gewürz)	0384A121022	40	20121114
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	40	20120102
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	60	20131114
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	20131114
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	1801521
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	20131107
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	20131107
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	20131114
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	20131114
Fagron	Salbutamolsulfat	17I21-B02	40	20170311
Caelo	Sarsaparille, geschn.	10230402	60	20100909
Caelo	Sauerdornbeeren	11058309	40	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	60	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	14057312	60	1508391
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042302	40	1503570
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375515	40	20110114
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12267703	40	20120921
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	40	20120718
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206806	100	20110809
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11268002	40	20111007
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	12064506	40	20120319
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	40	20120920
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, geschn.	12168804	40	20120711
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189303	40	1403472
Caelo	Schwarze Senfsamen	15120405	60	AR-17-FG-007964-01
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	40	AR-15-FG-001050-01
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358304	40	zu erfassen
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16051807	60	9887
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A120712	40	AR-15-FG-006711-01
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193905	40	20110727
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192311	40	1403490
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221114	40	20130805
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	40	1403495
Caelo	Schwarzkümmelsamen	161157	60	20160708

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Schweres basisches Bismut-nitrat	181942	40	20181010*
Caelo	Schweres basisches Magnesiumcarbonat	182282	40	20180906*
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1709011-02	40	20170915
Euro OTC	Selendisulfid	1411011-02	40	20141211
Klenk	Selleriefrüchte	7140A130625	40	1405177
Klenk	Selleriefrüchte	7140A131122	60	20131204
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270002	40	20101006
Klenk	Selleriewurzel, geschn.	6091A110110	40	1410177
Caelo	Senfsamen, weiß	12361002	40	1403473
Caelo	Senfsamen, weiß	13064301	40	zu erfassen
Caelo	Senfsamen, weiß	13380501	40	20140103
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12349601	60	1403281
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375705	40	20130110
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	11193307	120	zu erfassen
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	12369908	40	1408079
Klenk	Sennesblätter, gepulvert	2334B130606	60	AR-15-FG-015212-01
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	40	20120927
EDQM	Sertaconazolnitrat	2.0	26	CRS
Caelo	Siam-Benzoe	12321314	40	20121031
Caelo	Silbereiweiß	190092	40	20190221*
Fagron	Silbereiweiß-Acetyltannat, boraxfrei	18000970	40	entfällt
Caelo	Silbernitrat	181276	40	20180716*
Caelo	Siliciumdioxid	181124	40	20180424*
Inresa	Sotalolhydrochlorid	369-MC	40	20150527
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	10299010	40	zu erfassen
Klenk	Spargelwurzelstock, geschn.	6151B110304	40	1403480
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362902	40	20121220
Caelo	Sternanis	11314104	40	20111121
Caelo	Sternanis, geschn.	12226301	60	zu erfassen
Caelo	Sternanis, geschn.	13041401	40	1403709
Caelo	Sternanis, geschn.	15329302	60	AR-16-FG-004770-01
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291007	60	20101103
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	10244508	60	20100917
Caelo	Sulfamerazin	10218403	30	20100914
Klenk	Süßer Fenchel	2870A110412	40	zu erfassen
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	40	1405154
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227101	40	20120813
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227106	40	20120813
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, geschn.	12267103	40	20120917
Euro OTC	Tacrolimus-Monohydrat	1904015	40	20190617*
Euro OTC	Tacrolimus-Monohydrat	1904015	40	20190617*
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381814	30	20110113
Caelo	Talkum	11318312	80	1405338
Otto Fischar	Talkum	90841/1	40	beim Lieferant
Caelo	Taubnesselblüten	11371604	40	20120103
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097602	40	20110428
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	40	20120222
Caelo	Teufelskrallenwurzel	13298202	40	20130926
Euro OTC	Teufelskrallenwurzel-Trockenextrakt 4:1	1210003-02	40	1707472
Euro OTC	Teufelskrallenwurzel-Trockenextrakt 4:1	1210003-02	40	20151102

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Teufelskrallenwurzel-Trochenextrakt 4:1	1210003-02	40	20151102
Roth	Theobromin, 99%	145191010	60	AR-16-FG-002141-01
Roth	Theobromin, 99%	365191010	60	20120829
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	40	1405122
Caelo	Theriak, gepulvert	13407301	40	1410336
Klenk	Theriak, gepulvert	13816	60	1705088
Fagron	Thiaminnitrat	15A30-B06-309069	60	AR-16-FG-005855-01
Caelo	Thiomersal	172173	30	20170919*
Fagron	Thiomersal	11K01-N03	40	1401417
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	60	20111213
Galke	Thymian, gerebelt	21932	40	beim Lieferant
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267605	40	20120921
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11154404	40	20110607
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	13395106	40	20140106
Euro OTC	Titandioxid	1708015-01	40	20170822
Carotech	Tocomax 15%	100912	40	beim Lieferant
Caelo	Tonkabohnen	12145101	40	20120604
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040708	40	1403487
Caelo	Tormentillwurzelstock	12013103	40	1403048
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040715	40	1403710
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	40	1403049
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	60	1606520
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914B120112	40	20120118
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	60	1507149
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	60	20150410
Caelo	Tragant, gepulvert	15379906	60	20151124
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	60	AR-17-FG-007533-01
Caelo	Tribromphenolbismut	18144202	40	20180706
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	40	1402298
Caelo	Trockenperlen Caelo orange	11005804	40	beim Lieferant
Caelo	Trockenperlen Caelo orange	12382203	40	beim Lieferant
Roth	Trypanblau (C.I. 23850)	204209355	60	beim Lieferant
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347205	60	20101223
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10292002	40	zu erfassen
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	40	1403481
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13232103	40	20130821
Caelo	Veilchenwurzel	12206802	40	20120813
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	14079304	40	20140402
Klenk	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A120912	40	20120924
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502	40	1403482
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254411	40	1412550
Caelo	Wacholderbeeren	12028609	40	20120207
Caelo	Wacholderbeeren	13267210	40	20130828
Klenk	Wacholderbeeren, gepulvert	2894B130320	40	1411362
Klenk	Wacholderbeeren, gepulvert	2894B150922	60	1704439
Caelo	Wacholderbeeren, zerstoßen	12278903	40	1405296
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	10375812	30	20110114
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	40	1403091
Caelo	Walnusschalen, geschn.	11325603	40	20111124
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	60	20120228
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	100	20121211
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	40	20120730
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.	10326106	40	20101216
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.	13355904	60	20140113

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.	4721A140203	60	20140219
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblättriges, geschn.	11347311	40	20111216
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	40	1402495
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	40	20130503
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	10273515	40	20101028
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	10273513	40	20101028
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	13276706	40	20130927
Galke	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	21126	40	20121109
Caelo	Weißdornblüten	10157201	40	20100701
Caelo	Weißdornblüten	13010403	40	20130130
Caelo	Weißdornfrüchte	11183010	40	20110701
Caelo	Weißdornfrüchte	11278205	30	20111025
Caelo	Weißer Pfeffer	12294902	40	1403488
Caelo	Weißer Pfeffer	12294905	40	20121130
Caelo	Weißer Pfeffer	14010703	40	20140122
Caelo	Weißer Ton	11350124	40	20120102
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	40	20121211
Caelo	Wundkleeblüten, grob gerebelt	10249206	40	20100928
Dr. Behr	Yamswurzel-Trockenextrakt	WE14020005-05	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	40	20130912
Caelo	Zimtrinde, geschn.	14175010	60	1505349
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16114401	60	1704441
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13241807	40	20130905
Caelo	Zinkchlorid	11345504	40	20111222
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	1203014-01	40	20120705
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	1203014-01	40	1407431
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	13050005-02	40	20130628
Fagron	Zinkorotat-Dihydrat	13J08-N05	40	20130212
Caelo	Zinkoxid	14038101	40	20140205
Caelo	Zinkoxid-Talkum-Mischung 1:1	181487	40	20180702*
Caelo	Zinkstearat	182279	40	20181017*
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257802	40	20120830
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217402	40	20120823
Caelo	Zitronenverbena-Blätter, geschn.	12137505	40	20120605
Caelo	Zitronenverbena-Blätter, geschn.	12137503	40	20120605
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12344601	40	1403489
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165501	40	zu erfassen
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	14249001	60	20141008
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125301	40	20120522

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 7549 Chargen. Daran wurden 17360 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
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	14A22-B05	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	2021503	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	10022015E	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	16H23-B98-325052	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	140804	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	100804	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	10F01-N15	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11L08-N07	2
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11/09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11L19-N14	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13/21-N23	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13D24-N11	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13G10-N06	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	12A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11I09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	12D26-N04	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	12H21-N08	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13032014C	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	120905	1
siehe WE-Prüfprotokoll	8-Chinolinolsulfat Mo...	96/09	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12049608	2
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12041403	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	13106901	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12049607	2
Klenk	Afrikanisches Rotholz...	5961B111219	1
-	Alantwurzel, geschn.	712M-02181	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113304	3
Caelo	Alantwurzel, geschn.	1211334	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	6341B	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374702	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152402	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152401	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113303	1
Galke	Alantwurzel, geschn.	21569	2
Gehe	Alantwurzel, geschn.	11196906	1
Gehe	Alantwurzel, geschn.	12113302	2
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374703	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B100426	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6311141B130423	1
Noweda	Alantwurzel, geschn.	6341B111118	3
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152403	2
Richter	Alantwurzel, geschn.	P158683	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	12147202	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	12147205	2
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	12147203	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	1214204	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	12147203-3470312131	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	11063608	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau. . .	12147206	3
Anzag	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1204026-02	15
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12127-N01	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229917	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229905	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229907	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	3091205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114906	6
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114904	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	23111203	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229906	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	10251307	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12021303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	8031301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114918	17
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114920	11
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	19041302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	10251314	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	15051302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114919	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	18061308	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	9071303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323711	17
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	5081301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323710	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	28121301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323717	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	15080701	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	13L13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	15080715	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229914	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114908	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114922	14
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	13G03-N02	21
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12127-N01	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	3113E-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114912	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	13/13-B03-287298	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12047508	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323702	14
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1106017-01	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	2512I01095	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	d024a	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	120402601	3
EuRho Pharm	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1109025-02	3
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1213M-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1210014-01	25
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1307011-02	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1204026-01	20
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1103007-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1109025-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1507002-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1307011-01	10
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1307011	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210012-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	2111Q-01095	1
EUro/AHD	Aluminiumchlorid-Hexa...	121001401	3
Euroo/Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexa...	120014-02	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	co31a	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210014-02	30
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	121001402	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11G05-No2	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	1207211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11123-N06	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	1910211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	C181A	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27-N01	7
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	C012A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11 23-N06	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11/23-N06	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11G05-N02	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	105282-0001	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11/23-N06B206A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	8547287	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	2013U-01095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12i27-N01	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13D22N09	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13D22-N09	25
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	C145A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	2913U1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12082013D	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	20122013E	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13I26-N13	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13126-N13	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13J31-B06-287615	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12C07-N01	7
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12I27-N01	11
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	5213A1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12G05-N10	23
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27/N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12L11-N03	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27-n01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/11-No3	1
Faron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13I13-B03-287298	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114902	3
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	130701102	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114910	6
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	120402602	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1406021-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210014-02-336331909	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13d22no9	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12047503	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12047514	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...		2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	51/AD1	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12047512	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	14263804	1
Alliance Health	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Alliance Healthcare	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	1
Anzag	Aluminiumkaliumsulfat	1218441	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	1218411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022444	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022404	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	510211092	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11017211	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	504311092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	90033229	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184408	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144607	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12239102	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	2713Q1092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	15172501	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144602	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11254805	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11218611	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13098702	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	5
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022409	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	1
Caesar/Noweda	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	2
Euro OTC	Aluminiumkaliumsulfat	1004046-02	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-A1	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12/24-M02	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	103638	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-AL	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D08-N01	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12 24-M03	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D29-N04	1
Sanacorp	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144603	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12I24-N03	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344609	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15193204	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16153903	4
Caelo	Amfetaminsulfat	16153909	1
Caelo	Amfetaminsulfat	1807171	1
Caelo	Amfetaminsulfat	17K03-B01	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16143001	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	1
Caelo	Amfetaminsulfat	1ot067002	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15L01-B05	3
Caelo	Amfetaminsulfat	12B06-N013	1
Fagron	Amfetaminsulfat	12E11-N06	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13B11-N04	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13D09-N03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	88689	2
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	3
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03	8
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29B03318744	1
Fagron	Amfetaminsulfat	15101-b05-315292	1
Fagron	Amfetaminsulfat	96200	1
Fagron	Amfetaminsulfat	324577	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Amfetaminsulfat	315291	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324578	3
Fagron	Amfetaminsulfat	17K03-B01-344122	1
Fagron	Amfetaminsulfat	78012	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318743	6
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29_B03_318744	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11/01-N01	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-328317	5
Fagron	Amfetaminsulfat	2213Q-03361	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11D04-N13	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16a29-b03-318744	2
Fagron	Amfetaminsulfat	12/24N-03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	3
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09	2
Fagron	Amfetaminsulfat	12B06-N13	2
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315290	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40-290538	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-304502	2
Fagron	Amfetaminsulfat	16K08-B04-336361	1
Gatt Koller/Herba	Amfetaminsulfat	942/03130814	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	70325	10
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	57043	1
Noweda	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318744	3
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294572	1
Phönix	Amfetaminsulfat	13B11N04	1
Phönix	Amfetaminsulfat	16a29-b03-328317	1
Sanacorp	Amfetaminsulfat	12/24-N03	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	PH10051	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	LOT067043	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67043	64
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	20170808-03361	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	6703	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	21082013B	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	48
Ebert 04.04.2014	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17J02-B04	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17J02-B04-341175	1
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	2
Caelo	Ammoniumchlorid	12240302	4
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	3
Caelo	Ammoniumchlorid	10176309	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
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	3091204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	24101202	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	11145612	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	9139402	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	12022308	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	13104601	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	25111308	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	23011404	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	13104611	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	72715338	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	12322204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	12322201	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	3712Q-01103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Andornkraut, geschn.	1153803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231604	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	313091	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	13289109	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253802	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231603	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231601	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231605	4
Klenk	Andornkraut, geschn.	4141A130110	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	13289102	1
Noweda	Andornkraut, geschn.	4141A080513	1
-	Angelikawurzel	130924	1
Bombastus	Angelikawurzel	275879	1
Aurica/Phönix	Angelikawurzel	520800638	1
Bombastus	Angelikawurzel	272895	1
Bombastus	Angelikawurzel	274128	2
Bombastus	Angelikawurzel	269775	2
Bombastus	Angelikawurzel	272954	1
Bombastus	Angelikawurzel	270117	1
Bombastus	Angelikawurzel	281280	7
Bombastus	Angelikawurzel	301768	1
Bombastus	Angelikawurzel	290309	1
Bombastus	Angelikawurzel	307041	4
Bombastus	Angelikawurzel	291848	1
Bombastus	Angelikawurzel	295085	2
Bombastus	Angelikawurzel	305460	1
Bombastus	Angelikawurzel	275878	1
Caelo	Angelikawurzel	11093304	1
Caelo	Angelikawurzel	12168703	2
Caelo	Angelikawurzel	12080403	1
Caelo	Angelikawurzel	30011302	1
Caelo	Angelikawurzel	269740	1
Caelo	Angelikawurzel	6081B130109	7
Caelo	Angelikawurzel	10071306	1
Caelo	Angelikawurzel	Int.Ch:318090	1
Caelo	Angelikawurzel	12350705	1
Caelo	Angelikawurzel	5091303	1
Caelo	Angelikawurzel	15101304	1
Caelo	Angelikawurzel	21011402	1
Caelo	Angelikawurzel	12080412	1
Caelo	Angelikawurzel	28101402	1
Caelo	Angelikawurzel	13041711	1
Caelo	Angelikawurzel	17053302	1
Caelo	Angelikawurzel	12168701	3
Caelo	Angelikawurzel	12350703	9
Caelo	Angelikawurzel	12350704	2
Caelo	Angelikawurzel	15162604	2
Caelo	Angelikawurzel	12168705	2
Caelo	Angelikawurzel	14179506	2
Caelo	Angelikawurzel	16128006	1
Caelo	Angelikawurzel	285732	2
Caelo	Angelikawurzel	16128002	2
Caelo	Angelikawurzel	9030301	1
Caelo	Angelikawurzel	303299	1
Caelo	Angelikawurzel	5162606	1
Caelo	Angelikawurzel	17053301	1
Euro OTC	Angelikawurzel	301767	2
gasser	Angelikawurzel	950049	1
Gehe	Angelikawurzel	285732	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Angelikawurzel	296334/1121115	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130410	4
Klenk	Angelikawurzel	6081N120110	14
Klenk	Angelikawurzel	6081n120110	1
Klenk	Angelikawurzel	B130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6091B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B140918	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130726	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B150701	4
Klenk	Angelikawurzel		1
Klenk	Angelikawurzel	6081B170601	1
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	1
Klenk	Angelikawurzel	6081b130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6082b130410	1
Caelo	Angelikawurzel	17053304	1
Noweda	Angelikawurzel	272720	2
Bombastus	Angelikawurzel	278294	1
Bombastus	Angelikawurzel	278757	4
Caelo	Angelikawurzel	14178506	1
Sanacorp	Angelikawurzel	277310	1
Weltecke	Angelikawurzel	38011111	1
AHD 10.02.17 EK.3,50	Anis	16200801	4
Anzag 06.04.2016	Anis	15398601	1
Caelo	Anis	1137033	1
Aurica	Anis	521302895	1
Bahnhof-Apotheke	Anis	7-120913	1
Berkel AHK	Anis	11374103	1
Berkel AHK	Anis	14194401	1
Bombastus	Anis	285778	2
Bombastus	Anis	282917	2
Bombastus	Anis	289846	2
Bombastus	Anis	285777	1
Bombastus	Anis	305177	1
Caelo	Anis	13037805	11
Caelo	Anis	PrüfNr4913E-01530	1
Caelo	Anis	13333913	1
Caelo	Anis	11101202	3
Caelo	Anis	10081207	1
Caelo	Anis	11101201	1
Caelo	Anis	11101215	3
Caelo	Anis	11370303	11
Caelo	Anis	10247202	1
Caelo	Anis	4061301	1
Caelo	Anis	5061301	1
Caelo	Anis	13037804	7
Caelo	Anis	13037801	1
Caelo	Anis	5091304	1
Caelo	Anis	13037901	1
Caelo	Anis	12360801	1
Caelo	Anis	13037808	9
Caelo	Anis	13333901	6
Caelo	Anis	13333903	3
Caelo	Anis	13333902	9
Caelo	Anis	5121401	1
Caelo	Anis	13333906	3
Caelo	Anis	13333909	2
Caelo	Anis	13333910	4
Caelo	Anis	13333914	1
Caelo	Anis	13333916	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anis	15046103	3
Caelo	Anis	15046106	1
Caelo	Anis	15049103	1
Caelo	Anis	16165303	1
Caelo	Anis	16165304	4
Caelo	Anis	16165302	1
Caelo	Anis	15398607	1
Caelo	Anis	17045603	1
Caelo	Anis	17045601	1
Caelo	Anis	16165308	1
Caelo	Anis	17045611	2
Caelo	Anis	11121705	1
Caelo	Anis	13037803	2
Caelo	Anis	13037809	12
Caelo	Anis	15398605	5
Caelo	Anis	16165306	3
Caelo	Anis	15046102	8
Caelo	Anis	111101213	1
Caelo	Anis	11101213	2
Caelo	Anis	15046101	5
Caelo	Anis	3314E-01530	1
Caelo	Anis	2215M-01530	1
Caelo	Anis	2916E-01530	1
Caelo	Anis	15283201	3
Caelo	Anis	11370301	10
Caelo	Anis	13333908	7
Caelo	Anis	11370308	3
Caelo	Anis	15398603	4
Caelo	Anis		1
Caelo	Anis	11101203	6
Caelo	Anis	13037807	2
Caelo	Anis	11370302	4
Caelo	Anis	12226402	5
Caelo	Anis	140913a	1
Caelo	Anis	13333907	4
Caelo	Anis	17045608	1
Caelo	Anis	17045609	1
Caelo	Anis	15046109	5
Caelo	Anis	15046110	1
Caelo	Anis	13037808-3560412014	1
Caelo	Anis	16165305	5
Caelo	Anis	15398602	5
Caelo	Anis	13333912	3
Caesar & Loretz/Noweda	Anis	153986002	1
Fagron	Anis	11370304	6
galke	Anis	19654	1
Galke	Anis	21278	1
Galke	Anis	22274	1
Galke	Anis	23464	1
Gehe	Anis	10247203	1
Gutenberg-Apotheke	Anis	1333902	1
Hepart AG	Anis	B216346, kbA	1
Jenne	Anis	2700A131015	2
Klenk	Anis	212M-01530	1
Klenk	Anis	2700A110701	7
Klenk	Anis	2901311530	1
Klenk	Anis	2103311530	1
Klenk	Anis	3113Q01530	1
Klenk	Anis	2700A130527	13
Klenk	Anis	2700A160511	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Anis	2700A-110701	1
Klenk	Anis	2700A120320	8
Klenk	Anis	2700a120320	1
Klenk	Anis	2700A150901	1
Klenk	Anis	2700A140129	6
Klenk	Anis	2700A12107	1
Klenk	Anis	814Q01530	1
Klenk	Anis	2700A121107	1
Klenk	Anis	2700A150601	6
Nachprüfung	Anis	5010U-01530	1
Caelo	Anis	13037802	9
Caelo	Anis	11101214	6
siehe Protokoll	Anis	sieheProtokoll	1
Wolf	Anis	215346	1
Wolf	Anis	B216346	14
Wolf	Anis	216346	1
Wolf	Anis	B-671	2
Wolf	Anis	B671	1
Wolf	Anis	L401F292b	4
Wolf	Anis	L401F1413	1
Aurica Naturheilmitte...	Anis, gepulvert	521405796	1
Klenk	Anis, gepulvert	2704B110824	1
vedono	Anis, gepulvert	11306208	1
Caelo	Anis, zerstoßen	12111304	1
Caelo	Anis, zerstoßen	11242003	1
Caelo	Anis, zerstoßen	4041302	1
Caelo	Anis, zerstoßen	23041303	1
Caelo	Anis, zerstoßen	15149702	1
Caelo	Anis, zerstoßen	1314990	1
Caelo	Anis, zerstoßen	12111303	3
Gahlke	Anis, zerstoßen	21401	1
Gehe	Anis, zerstoßen	13149903	1
Caelo	Anis, zerstoßen	13149902	1
Caelo	Anis, zerstoßen	12360803	2
Klenk	Anis, zerstoßen	2706B100120	1
Klenk	Apfelsinenschalen, ge...	531A091125	3
Klenk	Apfelsinenschalen, ge...	531A130204	5
Klenk	Apfelsinenschalen, ge...	531a130204	1
Caelo	Apfelstücke wild, süß	11229805	1
Caelo	Apfelstücke, geschn.	12227301	1
Klenk	Apfelstücke, geschn.	A120302	3
Caelo	Arnikablüten	10207405	1
Caelo	Arnikablüten	28071201	1
Caelo	Arnikablüten	10081204	1
Caelo	Arnikablüten	11259804	1
Caelo	Arnikablüten	12227202	1
Caelo	Arnikablüten	12227202	1
Caelo	Arnikablüten	IntCh:212032	1
Caelo	Arnikablüten	11285705	1
Caelo	Arnikablüten	11259803	1
Caelo	Arnikablüten	11285703	1
Caelo	Arnikablüten	6112013A	1
Caelo	Arnikablüten	12227203	1
Caelo	Arnikablüten	1222702	1
Caelo	Arnikablüten	11374105	1
Caelo	Arnikablüten	11374103	1
Caelo	Arnikablüten	11374101	2
Caelo	Arnikablüten	11374102	2
Gehe	Arnikablüten	11259801	2
Klenk	Arnikablüten	1181B130605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Artischockenblätter, ...	8202213593	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173302	3
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173304	3
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173307	6
Caelo	Artischockenblätter, ...	2312I-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173306	2
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037607	4
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037608	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037603	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	81232298	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173307-3260315072	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13310706	1
Kenk / Phoenix	Artischockenblätter, ...	1981B130111	3
Klenk	Artischockenblätter, ...	B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, ...	1981B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, ...	1981B120413	1
Klenk	Attichwurzel, geschn.	6281B110427	4
Probe	Attichwurzel, geschn.	12345	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	274553	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	270726	2
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	278108	2
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	277846	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	112211643	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030810	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	29011302	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103202	9
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103203	10
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	7051302	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	312052	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180001	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	30101307	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180004	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103201	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180005	2
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	8011419	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180008	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	14019107	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	1213202	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	14019102	2
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180002	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030812	4
Galke	Augentrostkraut, gesc...	20262	2
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	15029806	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	B101206	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	B130430	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	3871B130430	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030811	3
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul...	13287406	1
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul...	14179403	2
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	13287402	2
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	15175204	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B120417	1
Aurica	Baldrianwurzel, geschn.	221838	2
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	267863	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274722	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	269457	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033812	8
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103601	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103602	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11349101	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103612	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	3091202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11035002	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31101202	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.	12033809	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1203381	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	20081303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033810	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	120338012	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	28101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	29101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13287402	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	15175205	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033811	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103609	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033807	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119001	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119004	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119003	12
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196806	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801-3564412081	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196802	4
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	22070	1
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	21798	4
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	13196808	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B110317	2
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B-110317	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B100823	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6645B130226	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B130226	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119002	18
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1319003	1
Sanacorp	Baldrianwurzel, geschn.	12033804	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033808	7
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186506	3
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	272297	8
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	275491	2
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	267926	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	11213011	3
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	20111210	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	11213010	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	13067802	3
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186503	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	15051303	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	4091301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	13067805	6
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	5111301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186504	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	17121306	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	4021407	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	15116201	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	1218602	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	280889	3
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	11213005	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	412A-01518	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	13067805-3390311080	1
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391b120314	2
Galke	Bärentraubenblätter, ...	19936	3
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B120314	6
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B130328	9
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B07030901	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186502	1
Sanacorp	Bärentraubenblätter, ...	2391B110209	3
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B120719	13
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255012	2
Bahnhof-Apotheke	Bärlappkraut, geschn.	17-121112	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255003	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	9378812	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255005	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255008	12
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255009	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255011	5
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255014	7
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255010	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255016	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255018	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	13101501	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	1310502	1
Caesar/Noweda	Bärlappkraut, geschn.	1255008	1
Finze	Bärlappkraut, geschn.	9378803	1
Galke	Bärlappkraut, geschn.	16913	3
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B120220	1
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B110428	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255017	6
Sanacorp	Bärlappkraut, geschn.	13101502	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182207	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182204	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182203	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380802	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380803	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	14343305	1
Klenk	Bärlauchkraut, geschn.	3511B111005	2
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	3632A110201	3
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	12066404	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	12007010	4
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	12007008	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	13048601	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	13048605	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	13048605-3519411022	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	3632A120502	4
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	A110201	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	A120502	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	3632a120502	1
VDL	Basilikumkraut, gereb...	12007004	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016708	5
Aurica	Beifußkraut, geschn.	521305386	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016702	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	3591A110119	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	5
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016707	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	18031302	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1081301	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382702	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382705	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382706	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	14360605	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016709	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016711	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382701	7
Caelo	Beifußkraut, geschn.	9355403	1
Galke	Beifußkraut, geschn.	21637	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10355329	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1238701	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A120123	8
Klenk	Beifußkraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A130218	10
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a130218	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a120123	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	2591A130218	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A11119	1
Richter	Beifußkraut, geschn.	b200112	1
Bombastus	Beinwellkraut, geschn.	281531	1
Klenk	Beinwellkraut, geschn.	4561B100518	2
Caelo	Beinwellwurzel	2711Q-02135	1
Caelo	Beinwellwurzel	116053	1
Hof-Apotheke,St.Afra	Beinwellwurzel	125041	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120531	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120807	4
Klenk	Beinwellwurzel	6241B100715	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130619	8
Klenk	Beinwellwurzel	B130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130724	7
Klenk	Beinwellwurzel	6241B131009	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B121214	2
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B06110202	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130312	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130724	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b120807	1
an	Benediktenkraut, gesc...	13389704	1
Anzag	Benediktenkraut, gesc...	282281	1
Bombastus	Benediktenkraut, gesc...	271946	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	9355208	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	27111205	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	4743554	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13025901	5
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13025902	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	12038202	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	3091301	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13025903	3
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	10325402	5
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	12038203	2
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	10325404	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13389701	1
Gehe / 08.03.13 Redwood	Benediktenkraut, gesc...	205007	1
Klenk	Benediktenkraut, gesc...	A110517	1
Caelo	Bentonit	fürHerrSalloch	1
Caelo	Bentonit	1307016-01	1
Caelo	Bentonit	1311014-01	1
Clariant - Mindel-Food	Bentonit	1301	1
Noweda	Bentonit	11304415	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	11083509	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	55B110128	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112606	5
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112603	2
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112605	1
Klenk	Berberitzenrinde, ges...	551B110128	4
Klenk	Berberitzenrinde, ges...	551B120320	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112608	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	11132209	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	4412Q-01680	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	12358802	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	12358804	3
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	12358805	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	13241601	1
Galke	Besenginsterkraut, ge...	12358803	4
Phönix	Besenginsterkraut, ge...	12358801	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1202008-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1701040-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1305027-01	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1510011-03	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1510011-02	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1412019-01	1
Fagron	Betainhydrochlorid	12C20-N09	1
Fagron	Betainhydrochlorid	24091301	1
Fagron	Betainhydrochlorid	15121401	1
Gatt-Koller	Betainhydrochlorid	2970/07102910	1
Fagron	Betainhydrochlorid	13G29-B02-294870	1
Caelo	Betamethason-17-valer...	12A05-N08	3
Caelo	Betamethason-17-valer...	12a05-no8	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	12G02-N02	2
Fagron	Betamethason-17-valer...	12C19-N07	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	12L19-N06	4
Fagron	Betamethason-17-valer...	12J19-N06	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	13E08-N01	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	12G02-N15	3
Bombastus	Betonienkraut, geschn.	12007205	2
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007208	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13048906	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	134048903	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13367802	1
Sanacorp	Betonienkraut, geschn.	13048903	3
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007201	1
Caelo	Bibernellwurzel	8111203	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027411	3
Caelo	Bibernellwurzel	12027405	2
Caelo	Bibernellwurzel	12027403	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027413	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027409	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	3
Aurica	Birkenblätter, geschn.	521205644	1
Bahnhof-Apotheke	Birkenblätter, geschn.	18-120702	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	280677	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	287280	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	272385	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	267077	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	270743	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189510	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189507	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189508	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193109	15
Caelo	Birkenblätter, geschn.	IntCh:311092	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193108	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108906	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337302	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108917	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360702	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108916	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193104	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	107063	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189502	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193004	5
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193105	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303-3561412013	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Birkenblätter, geschn.	11050102	3
Fagron	Birkenblätter, geschn.	7061301	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	20904	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	21226	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A110726	24
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	20111201	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120508	18
Klenk	Birkenblätter, geschn.	F-040413-1	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	C120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	21061303	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	A121130	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A121130	24
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	28101306	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	27121301	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130218	4
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4021409	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130318	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A140214	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A-110726	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120802	19
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4213I01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A05051801	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4113A-01481	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108905	8
Spangropharm	Birkenblätter, geschn.	264603	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A161028	12
Klenk	Bittere Mandeln	40A-150904	2
Klenk	Bittere Mandeln	40A161206	8
Apotheke Bühlau	Bittere Mandeln	267467	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275001	3
Bombastus	Bittere Mandeln	275600	1
Bombastus	Bittere Mandeln	283369	1
Bombastus	Bittere Mandeln	284978	1
Bombastus	Bittere Mandeln	297921	1
Bombastus	Bittere Mandeln	304961	1
Bombastus	Bittere Mandeln	1700352	2
Bombastus	Bittere Mandeln	306048	1
Bombastus	Bittere Mandeln	303218	2
Bombastus	Bittere Mandeln	305322	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275601	1
Bombastus	Bittere Mandeln	267529	1
Caelo	Bittere Mandeln	12239604	1
Caelo	Bittere Mandeln	13242001	1
Caelo	Bittere Mandeln	5121301	1
Caelo	Bittere Mandeln	15193103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Bittere Mandeln	290973	2
Fagron	Bittere Mandeln	40A161005	4
Caelo	Bittere Mandeln	16221202	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A150904	12
Klenk	Bittere Mandeln	40A120924	4
Klenk	Bittere Mandeln	40A121010	11
Klenk	Bittere Mandeln	40A111004	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A111117	7
Klenk	Bittere Mandeln	40A140908	19
Klenk	Bittere Mandeln	40A0130909	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A130909	9
Klenk	Bittere Mandeln	40A150905	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A0161005	1
AHD	Bitterer Fenchel	15006502	1
AHD;11.05.15;3,23	Bitterer Fenchel	14376408	3
Alfred Galke	Bitterer Fenchel	18270	1
Bahnhof-Apotheke	Bitterer Fenchel	11-121029	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	268130	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	285609	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	296877	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	299386	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	299385	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	280891	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	289869	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	293627	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	275922	4
Cae	Bitterer Fenchel	Int.Ch.314090	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16061202	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11185501	1
Caelo	Bitterer Fenchel	6091201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	2
Caelo	Bitterer Fenchel	1209474	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	27121201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	4
Caelo	Bitterer Fenchel	11016330	1
Caelo	Bitterer Fenchel	402311545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094712	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716	7
Caelo	Bitterer Fenchel	7031306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020802	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	6
Caelo	Bitterer Fenchel	4061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	5061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094721	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12094719	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094724	4
Caelo	Bitterer Fenchel	13200401	4
Caelo	Bitterer Fenchel	14111301	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148303	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12362710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148305	3
Caelo	Bitterer Fenchel	9121305	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200402	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13148306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371605	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	5121401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376405	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006507	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006508	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443203	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443205	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443209	3
Caelo	Bitterer Fenchel	15443202	3
Caelo	Bitterer Fenchel	154443204	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443213	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16298101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	4
Caelo	Bitterer Fenchel	14255802	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12167101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094715	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12345678	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16005902	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443215	4
Caelo	Bitterer Fenchel	15007601	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408;21S08	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304	22
Caelo	Bitterer Fenchel	12094717	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094726	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15141004	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443208	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443212	3
Caelo	Bitterer Fenchel	1302081	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020801	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1320041	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148307	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006501	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443206	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376406	2
Caelo	Bitterer Fenchel	14376402	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443204	7
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716-3408310191	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304-3500411070	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16298102	1
Caesar & Loretz GmbH ...	Bitterer Fenchel	11016331	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	11016319	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094705	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094705	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094707	6
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094711	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094725	8
Defektur	Bitterer Fenchel	7/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	52/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	57/13	1
Fagron	Bitterer Fenchel	1406211545	1
Fagron	Bitterer Fenchel		1
Fagron	Bitterer Fenchel	6858913	1
Gahlke	Bitterer Fenchel	20362	1
galke	Bitterer Fenchel	19938	3
Galke	Bitterer Fenchel	22176	1
Gehe	Bitterer Fenchel	2860A120412	24
Caelo	Bitterer Fenchel	1250117/15443216	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Bitterer Fenchel	B492 ,kba	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A110704	4
Klenk	Bitterer Fenchel	3812A-01545	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	4
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140612	15
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130513	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150617	5
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150320	13
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B100211	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B130206	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B110318	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A160606	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860 ,A150617	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	2
Klenk	Bitterer Fenchel	28060A140612	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860a120412	3
Kottas	Bitterer Fenchel	P15301479	1
Noweda 06.04.2016	Bitterer Fenchel	15443201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094704	4
Phönix	Bitterer Fenchel	12094708	2
Caelo	Bitterer Fenchel	2150317	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2880A100503	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15006506	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443216	1
Caelo	Bitterer Fenchel	17020603	1
siehe Protokoll (Galke)	Bitterer Fenchel	sieheProtokoll	2
Spangro/gepepharm	Bitterer Fenchel	15007602	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130226	8
Wolf	Bitterer Fenchel	B-362	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B362	2
Wolf	Bitterer Fenchel	B-493	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-682	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B382	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B492	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-492	5
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	12226101	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	1226101	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	13123901	2
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	13123902	2
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	12226104	1
Caesar/Noweda	Bitterkleeblätter, ge...	1510U-01517	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	13149001	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	10375605	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	132564301	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	13254301	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	103745604	1
Klenk	Bittersüße Nachtschat...	5601A080513	3
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurz...	11115206	1
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurz...	12244504	1
Apofit	Bockshornsamen	222392	1
Caelo	Bockshornsamen	12252601	2
Caelo	Bockshornsamen	11313203	1
Caelo	Bockshornsamen	13013801	1
Caelo	Bockshornsamen	1131206	1
Caelo	Bockshornsamen	12252603	3
Caelo	Bockshornsamen	13013803	6
Caelo	Bockshornsamen	13013805	3
Gehe	Bockshornsamen	11313204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Bockshornsamen	13013811	2
Klenk	Bockshornsamen	7260A130603	3
Klenk	Bockshornsamen	9011301	1
Klenk	Bockshornsamen	A120118	2
Klenk	Bockshornsamen	8061301	1
Klenk	Bockshornsamen	A130603	1
Klenk	Bockshornsamen	7260A110530	2
Klenk	Bockshornsamen	7260A120118	2
Phoenix	Bockshornsamen	11313206	7
Caelo	Bockshornsamen	12252602	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	12149605	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	12149607	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	13398302	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	15308703	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	7264a110201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	14057807	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	14377201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. . .	14057801	1
Fagron	Bockshornsamen, gepul. . .	12149603	1
Ichthyol/Phoenix	Bockshornsamen, gepul. . .	14377205	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul. . .	A110201	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul. . .	12082014A	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul. . .	7264A110201	9
Nachprüfung	Bockshornsamen, gepul. . .	2412E02239	1
Aurica/Phönix	Bohnenhülsen, geschn.	5052301	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	272781	3
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278686	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	282475	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278696	2
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	270517	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	240503	1
Cae	Bohnenhülsen, geschn.	Int.Ch. 313011	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	29091201	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	8301004	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	6031301	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030604	6
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1103061	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333801	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1333802	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333803	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	14080002	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	15060905	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	12358703	5
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006507	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11233603	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030602	5
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030605	1
Galke	Bohnenhülsen, geschn.	21219	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100816	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	171A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C120321	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C121105	8
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C121105	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C130620	6
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C130620	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110420	9
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A-110420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C120321	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
bohn	Bohnenkraut, gerebelt	12177208	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177203	7
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12200801	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177201	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177207	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	13172404	2
Hepart AG	Bohnenkraut, gerebelt	12177205	3
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016509	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	655456	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016511	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064303	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227005	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064305	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064306	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227004	1
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911B090709	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	7
VDL	Boldoblätter, geschn.	11016503	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	14125907	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349610	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374104	7
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	123741004	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349614	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374106	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	13232401	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	13232404	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349603	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374101	4
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	9311208	1
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	4281N110404	1
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	N111121	1
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	4281N111121	5
Anzag	Brennnesselblätter, g...	2381-A130122	1
Anzag EK4,31 17.08.12	Brennnesselblätter, g...	2381A110913	19
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a120619	4
Bahnhof-Apotheke	Brennnesselblätter, g...	7-121109	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	266638	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	270987	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	270854	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	273229	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	275848	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	280305	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	276407	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	266099	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	275763	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908	5
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291405	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10282807	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10282806	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...		3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	18071202	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291413	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	120375901	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291411	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12195101	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	17121205	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184503	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10375901	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184702	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselblätter, g...	7031302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184706	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184001	6
Caelo	Brennnesselblätter, g...	2051302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12814001	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	29071303	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	intch:313011	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183901	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	1283910	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	13091302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183911	16
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183909	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	20111306	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	3021401	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034414	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	13386801	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	14344907	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10162712	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291414	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184502	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184004	8
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12195002	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183910	11
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291422	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	2381A130122	26
Caelo	Brennnesselblätter, g...	72085497	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	83374109	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	83142389	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3391311070	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3405310181	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3443311112	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034403	8
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034402	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Brennnesselblätter, g...	10291423	6
Galke	Brennnesselblätter, g...	20956	1
Galke	Brennnesselblätter, g...	21238	1
Galke	Brennnesselblätter, g...	23302	1
Gehe	Brennnesselblätter, g...	10162701	1
Gehe	Brennnesselblätter, g...	2381A120619	14
Gutenberg-Apotheke	Brennnesselblätter, g...	18897	1
Hepart AG	Brennnesselblätter, g...	P234605kBA	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A-120619	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A150109	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A151012	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	1107211689	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	1913A-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A110913	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A130703	15
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2372A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A140221	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A141124	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A121010	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	114Q-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	4513E3054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A-121010	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A110809	1
Noweda	Brennnesselblätter, g...	12195001	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183914	8
Sanacorp	Brennnesselblätter, g...	12184707	11
Sanacorp	Brennnesselblätter, g...	12184003	17
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184005	7
Caelo	Brennnesselblätter, g...	33/AD1	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	B-821	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	B821	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	P234605	10
Caelo	Brennnesselsamen	12131505	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010607	1
Caelo	Brennnesselsamen	20111301	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010612	2
Caelo	Brennnesselsamen	17282601	1
Caelo	Brennnesselsamen	15290602	1
Caelo	Brennnesselsamen	16327001	2
Caelo	Brennnesselsamen	16327003	1
Euro OTC	Brennnesselsamen	12131507	2
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	1
Klenk	Brennnesselsamen	2021505	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A151009	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A170130	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A160928	2
Sanacorp	Brennnesselsamen	13010602	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	10081202	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11254902	3
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11254903	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265002	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265003	2
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	6631B130610	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265006	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265004	4
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11254904	3
Gehe	Brennnesselwurzel, ge...	6631B120927	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	6441A121024	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	6631N110513	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	6631B120416	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	9931B120927	1
Sanacorp	Brennnesselwurzel, ge...	11265001	2
Anzag	Brombeerblätter, gesc...	10136412	1
Anzag 27.12.12 ek:2,79	Brombeerblätter, gesc...	10136048	1
Bahnhof-Apotheke	Brombeerblätter, gesc...	18-120702	1
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	267122	1
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	273668	2
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	2271c120508	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	10136403	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	10136408	6
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	28061202	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	13091206	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	11030704	4
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	11030707	5
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...	11030701	2
Gehe	Brombeerblätter, gesc...	10136409	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Brombeerblätter, gesc...	2271B111216	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104507	8
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007502	2
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005303	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005305	3
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14197204	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	16292801	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007507	7
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B131115	3
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B121207	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031602	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031601	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031606	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031603	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031604	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104401	4
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	107063	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031605	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104402	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104404	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104405	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104403	5
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104406	1
Caelo	Buccoblätter	13056601	2
Caelo	Buccoblätter	13056602	2
Caelo	Buccoblätter	13056605	1
Kräuter Schulte	Buccoblätter	54519	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212612	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212808	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	30041301	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	2051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	13051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212809	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212817	6
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212807	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	5111302	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212810	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212814	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	13193203	1
Hepart AG	Buchweizenkraut, gesc...	B120509	2
Klenk	Buchweizenkraut, gesc...	4581B120509	3
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212812	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341409	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230921	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341404	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230915	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341406	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12B09-N11	1
EUro/AHD	Calciumchlorid-Dihydrat	1205014-02	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	8237314	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135223	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287503	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135228	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287510	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	101352009	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212804	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212806	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212812	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212811	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	14011401	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	14085301	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	13170701	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212816	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212813	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287501	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287509	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135201	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212822	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	13170704	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135216	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212807	1
Fagron	Calciumhydroxid	12J18-N01	1
Fagron	Calciumhydroxid	13D26-N14	1
Gehe	Calciumhydroxid	12F08-N02	3
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	10132403	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	12316301	1
Caelo	Calciumsulfat-Hemihyd...	14101701	1
Caelo	Calciumsulfat-Hemihyd...	9246320	1
AHD	Campher	17288306	6
Euro OTC	Campher	1210030-02	1
an	Campher	12344909	1
Caelo	Campher	13205502	1
Caelo	Campher	13195316	6
Caelo	Campher		1
Caelo	Campher	17288307	1
Caelo	Campher	11286905	2
Caelo	Campher	3091203	1
Caelo	Campher	11032023	1
Caelo	Campher	11074509	1
Caelo	Campher	12054107	4
Caelo	Campher	120564113	1
Caelo	Campher	12054141	3
Caelo	Campher	12344905	2
Caelo	Campher	12054142	6
Caelo	Campher	11286910	1
Caelo	Campher	4101303	1
Caelo	Campher	12054114	2
Caelo	Campher	12243701	1
Caelo	Campher	13205512	2
Caelo	Campher	13205511	1
Caelo	Campher	13195311	1
Caelo	Campher	25041401	1
Caelo	Campher	13195314	5
Caelo	Campher	12061411	1
Caelo	Campher	13205522	1
Caelo	Campher	13205522	2
Caelo	Campher	13K28-04-294937	1
Caelo	Campher	13195322	7
Caelo	Campher	4031503	1
Caelo	Campher	13195326	3
Caelo	Campher	14202807	3
Caelo	Campher	15097803	2
Caelo	Campher	15120901	2
Caelo	Campher	14310705	1
Caelo	Campher	15316807	6
Caelo	Campher	15320604	4
Caelo	Campher	1410710	1
Caelo	Campher	14310713	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	15316819	6
Caelo	Campher	150622C	1
Caelo	Campher	140918C	1
Caelo	Campher	15120902	1
Caelo	Campher	16209304	3
Caelo	Campher	14310710	2
Caelo	Campher	14310718	4
Caelo	Campher	15384201	1
Caelo	Campher	15397701	1
Caelo	Campher	16209305	6
Caelo	Campher	16235405	2
Caelo	Campher	14310722	3
Caelo	Campher	16209306	1
Caelo	Campher	16235404	2
Caelo	Campher	15/18.B11-321658	1
Caelo	Campher	162093029	1
Caelo	Campher	17004304	1
Caelo	Campher	17004302	3
Caelo	Campher	17050605	17
Caelo	Campher	13111707	1
Caelo	Campher	13111708	1
Caelo	Campher	1531607	1
Caelo	Campher	17134703	2
Caelo	Campher	17288301	5
Caelo	Campher	17324104	4
Caelo	Campher	7061802	1
Caelo	Campher	7071801	1
Caelo	Campher	17288305	1
Caelo	Campher	12091805	1
Caelo	Campher	12091808	1
Caelo	Campher	18019806	12
Caelo	Campher	6021901	1
Caelo	Campher	18108904	2
Caelo	Campher	15086806	1
Caelo	Campher	16209301	9
Caelo	Campher	13195301	1
Caelo	Campher	13195301	2
Caelo	Campher	13195304	1
Caelo	Campher	13195311	1
Caelo	Campher	16209309	10
Caelo	Campher	12054149	9
Caelo	Campher	444A170221	1
Caelo	Campher	13195318	1
Caelo	Campher	12228206	1
Caelo	Campher	62(17288306)	1
Caelo	Campher	15316823	2
Caelo	Campher	17050606	2
Caelo	Campher	12054151	2
Caelo	Campher	13195323	1
Caelo	Campher	15316805	1
Caelo	Campher	14224304	1
Caelo	Campher	11286909	2
Caelo	Campher	2344905	1
Caelo	Campher	713A-01221	1
Caelo	Campher	914E-01221	1
Caelo	Campher	315E-01221	1
Caelo	Campher	5315I-01221	1
Caelo	Campher	14310715	1
Caelo	Campher	14224303	3
Caelo	Campher	1412023-01	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	18198003	1
Caelo	Campher	18019811	3
Caelo	Campher	12228205	1
Caelo	Campher	12054124	2
Caelo	Campher	12054143	1
Caelo	Campher	2811Q-01221	1
Caelo	Campher	13205512	1
Caelo	Campher	15086801	1
Caelo	Campher	15316806	2
Caelo	Campher	15062701	1
Caelo	Campher	15316815	4
Caelo	Campher	16209310	1
Fagron	Campher	18066404	4
Caelo	Campher	13108106	2
Caelo	Campher	13205501	2
Caelo	Campher	14310705	13
Caelo	Campher	14310703	1
Caelo	Campher	13205511	2
Caelo	Campher	2803020-01	1
Caelo	Campher	14310709	5
Caelo	Campher	4444A150721	1
Caelo	Campher	13205517	1
Caelo	Campher	14310109	1
Caelo	Campher	15397704	5
Caelo	Campher	17004301	16
Caelo	Campher	18327905	1
Caelo	Campher	12054105	1
Caelo	Campher	13195314	3
Caelo	Campher	13108118	2
Caelo	Campher	15062702	3
Caelo	Campher	15316801	4
Caelo	Campher	15316812	1
Caelo	Campher	18108905	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Campher	11032035	4
Caesar Loretz	Campher	18327903	3
Caesar&Loretz	Campher	14310719	1
Caesar/Noweda	Campher	1032	1
Caesar/Noweda	Campher	13195328	1
Calo/AHD	Campher	15086803	1
Camphor & Allied Prod. ...	Campher	16209302	1
Cealo/ Noweda	Campher	13108116	1
EuRho	Campher	2111E-01219	1
Euro OTC	Campher	1210030-02	4
Euro OTC	Campher	1202021	1
Euro OTC	Campher	113Q-01221	1
Euro OTC	Campher	121003001	1
Euro OTC	Campher	130313-02	1
Euro OTC	Campher	1309019-03	1
Euro OTC	Campher	1210030-01	7
Euro OTC	Campher	1101029-02/Ch241011	1
Euro OTC	Campher	1210030-01	1
Euro OTC	Campher	1406029-02	2
Euro OTC	Campher	121003002	1
Euro OTC	Campher	1202021-02	2
Euro OTC	Campher	1406029-01	2
Euro OTC	Campher	1101029-02	1
Euro OTC	Campher	1303013-02	11
euro/ Sanacorp	Campher	17050602	2
Euro OTC	Campher	821509	1
Euro OTC	Campher	1309019-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Campher	2803020-01	1
Euro OTC	Campher	1303013-01	5
Fagron	Campher	12G02-N09	1
Fagron	Campher	12D23-N03	1
Fagron	Campher	11K23-N04	1
Fagron	Campher	690442	1
Fagron	Campher	13H23-B40-291888	1
Fagron	Campher	13H23-B40-294116	1
Fagron	Campher	8082014A	1
Fagron	Campher	13h23-b40-294116	1
Fagron	Campher	14G23-B04-296868	1
Fagron	Campher	14G23-B04-301879	1
Fagron	Campher	1309019-02	1
Fagron	Campher	13K28-B04-289340	1
Fagron	Campher	15/18-B11-321658	1
Fagron	Campher	13H23-B04-288376	1
Fagron	Campher	13K28-B04-294937	1
Fagron	Campher	14G23-B04-301878	2
Fagron	Campher	14G23-B04-299202	2
Fagron	Campher	27011	1
Fagron	Campher	825653	1
Fagron	Campher	14G23-B04	2
Fagron	Campher	13K28-B04	1
Fagron	Campher	13H23-B40-296252	1
Fagron	Campher	11H30-N15	1
Fagron	Campher	13K28-B04	2
Fagron	Campher	13K28_B04_294933	1
Fagron	Campher	15097801	1
Fagron	Campher	12B14-N09	1
Galke	Campher	23624	1
Gatt-Koller	Campher	1800202	3
Gehe	Campher	17134702	2
GEHE	Campher	16235408	2
Caelo	Campher	14224303	1
Caelo	Campher	17050605/1140418	1
Klenk	Campher	444A160817	6
Klenk	Campher	444A150721	1
Klenk	Campher	444A100826	1
Klenk	Campher	444A180815	3
Klenk	Campher	444A150721	1
Klenk	Campher	444A140526	4
L12	Campher	18108901	1
Caelo	Campher	15397705	1
Nachprüfung	Campher	1616E-01221	1
Nachtstung-Verlänger...	Campher	242/17	1
Noweda	Campher	1202021-01	3
Caelo	Campher	14202801	3
Phoenix	Campher	15316811	7
Caelo	Campher	12054113	1
phönix	Campher	444a160817	1
Phönix	Campher	18019803	7
Post-Apotheke 22.01.2...	Campher	11032012	1
Sanacorp	Campher	444A130115	1
Sanacorp	Campher	14310720	2
Sanacorp	Campher	17004306	9
Sanacorp	Campher	18019802	7
Caelo	Campher	15097802	2
xxx	Campher	709E-01221	1
Apomix / 11	Carbachol	12330703	1
Caelo	Cayennepfeffer, gepul...	13205106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B120411	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	611B100628	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B121010	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614b121024	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614a120411	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	615B130325	3
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B121024	4
Kräuter Schulte	China Pai Mu Tan	52783	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	10381906	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	15301904	2
Caelo	Chinarinde, geschn.	14009305	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Fagron	Chlorhexidindihydroch...	14A09B03	1
Fagron	Chlorhexidindihydroch...	14A09-B03-293425	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1311026-01	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	10281112	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	10281104	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	10281118	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13142101	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13237903	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B141202	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13237901	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B130214	10
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	B130528	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B1130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	3794377	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B081208	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721b130528	1
Kräuter Schulte	Cimicifugawurzelstock...	3308M-02176	1
Nachprüfung	Cimicifugawurzelstock...	10281113	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B130528	3
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	1
Phönix	Cinchocainhydrochlorid	13E13-N07	1
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	4
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-292883	1
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01	3
Fagron	Cinnarizin	8D11-N04	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12 19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12119-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12K08-N02	2
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12I19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	13W16-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12L19-N06	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12/19-No1	1
Fagron	Clobetasol-17-propion...	12/19-N01003637	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	12329103	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259306	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	14069209	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	13112102	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	12G23-N13	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	13G03-N08	2
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15E12-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323385	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cocainhydrochlorid	15-00638	1
Gatt-Koller	Cocainhydrochlorid	20172282	1
Macfarlan Smith/Noweda	Cocainhydrochlorid	15224802	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	16051402	1
Synopharm	Cocainhydrochlorid	16B11-B05	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	15350703	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	17160503	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	18187903	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	18187960	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	16169805	3
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	14275910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	15219805	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	16349708	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	1427910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	13I27-N06	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	16349704	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	16349707	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	17L22-B03-343752	1
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihi...	18187906	3
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihi...	18187902	2
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihi...	18187901	1
Euro OTC	Codeinphosphat-Hemihi...	CP04236	1
Euro/ Sanacorp	Codeinphosphat-Hemihi...	15F09-B02-315564	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	11/19-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	12C05-N01	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13E21-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13C11-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	1615I-01279	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13/27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	15B17-B99-304623	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	15F09-B02-310520	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	15F09-B02	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	15F09-B02-314033	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	16E17-B05-324109	4
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	913I-01279	1
Gehe	Codeinphosphat-Hemihi...	15350710	3
Merck	Codeinphosphat-Hemihi...	120765	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	16349706	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihi...	130715	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihi...	67038	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihi...	67054	31
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	1
Caelo	Coffeincitrat	11F21-N05	1
Caelo	Coffeincitrat	13D30-N02	9
Fagron	Coffeincitrat	10H02-N02	2
Fagron	Coffeincitrat	2002311282	1
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	1
Fagron	Coffeincitrat	204311282	1
Fagron	Coffeincitrat	2813E1282	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-No2	1
Fagron	Coffeincitrat	26021401	1
Fagron	Coffeincitrat	CCC1205	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	CCD-1401	3
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05B03	1
Fagron	Coffeincitrat	11082015A	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-307135	3
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-302746	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Coffeincitrat	13B08N02	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	13
Fagron	Coffeincitrat	2714E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	3
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-318006	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	3513I-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	4213U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	5013U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3314E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3914U-01282	1
Fargon	Coffeincitrat	12J05-N06	4
Fargon/Phoenix	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	12
Fgron	Coffeincitrat	2013Q-01282	1
Gehe	Coffeincitrat	13B08-N02	3
Noweda	Coffeincitrat	CCC-1101	1
Rondell Apotheke	Coffeincitrat	15A05-B03-307309	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136504	1
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...	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	15372603	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	15207601	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136501	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136503	2
Galke	Curcumawurzelstock, g...	20184	1
Galke	Curcumawurzelstock, g...	23123	1
Klenk	Curcumawurzelstock, g...	6741B121030	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-M...	1304019-01	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4638	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4639	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R4640	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4641	1
Giusto Faravelli	D-(+)-Mannose	161004/1710215001	1
Klenk	Damianablätter, geschn.	12064101	1
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330402	7
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330403	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330401	5
Caelo	Damianablätter, geschn.	12064103	3
Caelo	Damianablätter, geschn.	11026607	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330407	2
Klenk	Damianablätter, geschn.	A130206	2
Klenk	Damianablätter, geschn.	1990A130206	1
Noweda	Damianablätter, geschn.	200151	1
Redwood	Damianablätter, geschn.	216451	1
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	1
Fagron	Desoxycholsäure	13J21-N14	1
Gehe	Desoxycholsäure	2012060253	1
GEHE 21.10.2014	Desoxycholsäure	13F13-N06	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver...	12K06-N09	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver...	12C20-N03	4
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver...	12L19-N06	1
Caelo	Dexamfetaminsulfat	C9H13N14	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02-339689	2
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02-339690	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313861	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/Gehe	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	12142503	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	12142508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	13267603	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	13267604	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	13267608	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15295903	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	16106202	5
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15F18-B07-322054	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	18115205	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15295905	4
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15295907	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	16106203	4
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	17097508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	18115202	3
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	12G05-N01	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	13H19-N08	3
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	14D08-B06	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	14K26-B04	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	14K26-B04-317257	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	15F18-B07	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	15F18-B07-323388	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	15F18B07	2
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	16I27-B03-332122	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	16-00326	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	16I27-B03	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	17G04-B02-342861	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	17G04-B02	1
Fargon	Dihydrocodeinhydrogen...	14K26-B04-310974	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	17097502	2
Hedinger	Dihydrocodeinhydrogen...	70162	4
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	59819	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	67052	10
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	20170808-03065	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	67035	2
Akazie	Dillfrüchte	20.09.2015	1
Caelo	Dillfrüchte	12289901	1
Caelo	Dillfrüchte	12038302	2
Caelo	Dillfrüchte	12342901	2
Caelo	Dillfrüchte	12342904	7
Caelo	Dillfrüchte	12342903	1
Caelo	Dillfrüchte	12342908	2
Caelo	Dillfrüchte	12038304	4
Caelo	Dillfrüchte	9189003	1
Caelo	Dillfrüchte	16040406	1
Caelo	Dillfrüchte	12342906	2
Galke	Dillfrüchte	22422	4
Hepart AG	Dillfrüchte	L30057kBA	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A-120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A120312	7
Klenk	Dillfrüchte	A120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A121211	3
Klenk	Dillfrüchte	2680a120312	1
Kräuter Schulte	Dillfrüchte	6363	1
Caelo	Dillfrüchte	16348702	2
Caelo	Dillfrüchte	16348707	1
Caelo	Dillfrüchte	12342909	5
Wolf	Dillfrüchte	E-501	1
Wolf	Dillfrüchte	L30057	5
Wolf	Dillfrüchte	23622	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Dillspitzen, geschn.	50836505	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295109	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007601	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007605	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	15178603	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007608	1
Klenk	Dillspitzen, geschn.	3531B110726	1
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsä...	WE14020002	1
Klenk	Diptamwurzel, geschn.	6271B140708	1
Caelo	Dostenkraut	12360904	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
Klenk	Dostenkraut	4221A120315	2
Falcento	D-Ribose	201206712	2
Falcento	D-Ribose	201209702	1
Falcento	D-Ribose	JXCZSJ14-D-010	1
Unisan	D-Ribose	JXCZSJ13D-013	2
Fagron	Drofeninhydrochlorid	12D04-N03	1
Fagron	Drofeninhydrochlorid	11J24-N01	1
Caelo	Eberraute, geschn.	2091305	1
Klenk	Eberraute, geschn.	21081301	1
Klenk	Eberraute, geschn.	26011403	1
Nachprüfung	Eberraute, geschn.	3451A070919	1
Noweda	Eberraute, geschn.	3451A120312	19
Caelo	Eberwurzel	23071203	1
Caelo	Eberwurzel	12144804	1
Caelo	Eberwurzel	13130303	1
Caelo	Eberwurzel	13033501	1
Caelo	Eberwurzel	25111306	1
Caelo	Eberwurzel	14347401	1
Caelo	Eberwurzel	13130301	6
Caelo	Eberwurzel	13130304	1
Caelo	Eberwurzel	12232803	1
Hepart AG	Eberwurzel	B120726	1
Klenk	Eberwurzel	12097301	1
Klenk	Eberwurzel	B110831	1
Klenk	Eberwurzel	6194b110831	1
Klenk	Eberwurzel	6194B110831	1
Klenk	Eberwurzel	6191B120726	3
Klenk	Eberwurzel	69191B120726	1
Nachprüfung	Eberwurzel	2812U02133	1
Noweda	Eberwurzel	12163702	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut...	13386908	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut...	12343102	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut...	12343103-3466312121	1
Klenk	Echtes Goldrutenkraut...	1781B110706	1
Kenk / Phoenix	Echtes Goldrutenkraut...	1781B110826	1
Sanacorp	Echtes Goldrutenkraut...	12343103	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	10375707	2
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	24101201	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265102	9
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	7011301	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	2401311647	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	22041303	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	14019202	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	15029906	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265103	5
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	10375702	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369002	3
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369006	5
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369007	3
Caesar&lorenz,Phoenix	Echtes Labkraut, gesc...	14019206	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Echtes Labkraut, gesc...	14019215	1
Fagron	Echtes Labkraut, gesc...	12369004	2
Galke	Echtes Labkraut, gesc...	21942	2
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369001	3
Klenk	Echtes Labkraut, gesc...	3921B12030	1
Klenk	Echtes Labkraut, gesc...	3921C130226	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265106	3
Sanacorp	Echtes Labkraut, gesc...	11265109	1
Sanacorp	Echtes Labkraut, gesc...	12369003	8
Caelo	Econazolniträt	ECN140301	1
Fagron	Econazolniträt	13D22-N06	1
Fagron	Econazolniträt	11F09-N16	1
Fagron	Econazolniträt	14G22-B07-306926	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121305	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	8061205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11101205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	15101203	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	20111211	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	4011301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	5
Caelo	Efeublätter, geschn.	2031301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225603	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225602	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	27111301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	10011401	1
Caesar & Lorenz/ Noweda	Efeublätter, geschn.	12225606	5
Gehe	Efeublätter, geschn.	2061B080402	1
Klenk	Efeublätter, geschn.	B130118	1
Phönix	Efeublätter, geschn.	11101102	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225605	5
A.H. 27.05.13 ek: 6,75EUR	Ehrenpreiskraut, gesc...	274239	1
Anzag ek: 4,88EUR 26.09...	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C120321	10
Aurica/Phönix	Ehrenpreiskraut, gesc...	520708362	1
Bahnhof-Apotheke	Ehrenpreiskraut, gesc...	4-121002	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	274238	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...	12162504	12
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	11061305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	28061303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	3091305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	13166701	3
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	14111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	20111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	1216504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	12162505	2
Finze	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661B080915	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661A090318	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661B110916	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C120802	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C130226	27
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	C120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	C130226	5
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C13026	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C131104	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C111011	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661B101011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C130226-32743106	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c130226-34343111	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C2004	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C-111011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661B110121	2
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	6661C130226	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c120802	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c120321	1
Phönix	Ehrenpreiskraut, gesc...	13089201	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328202	3
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	3
Caelo	Eibischblätter, geschn.	13199604	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328207	2
Bombastus	Eibischwurzel, geschält	273458	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	26091201	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101907	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	6071A130116	10
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13057103	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12368906	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	15104503	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101905	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Gehe	Eibischwurzel, geschält	6071A120306	2
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A130612	4
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6074B100416	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120314	10
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	A130408	3
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-120314	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	130116	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071a130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071B091207	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071a120314	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	2090413	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071A130408	14
Bombastus	Eibischwurzel, ungesch...	270467	1
Bombastus	Eibischwurzel, ungesch...	276741	1
Caelo	Eibischwurzel, ungesch...	270114	1
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	10261513	1
Alte Apotheke	Eichenrinde, geschn.	15314904	2
Anzag 26.10.12 2.36EUR	Eichenrinde, geschn.	10348616	6
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351202	5
Bahnhof-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	17-121106	1
Berkel AHK	Eichenrinde, geschn.	13360310	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	272704	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	265717	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274392	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274611	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	279525	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	229090	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	286297	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348612	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	22081204	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348615	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	7021302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	19032013	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	3041301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351201	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351203	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10238612	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	16081305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26081302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	5091302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14111316	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	161212	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	41109-4-P	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	123test	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1081401	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	280814A	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360304	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360311	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360309	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10061504	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146103	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314904	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314903	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146109	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348613	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	8
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207-3384310110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360308	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314910	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314908	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360312	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348605	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314901	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314911	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	9357419	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221101	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360303	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314905	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221104	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351205	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351208	3
Euro OTC	Eichenrinde, geschn.		1
Galke	Eichenrinde, geschn.	17824	2
GEHE 10.03.2014	Eichenrinde, geschn.	761A11816	1
Gutenberg-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	11351206	13
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351209	9
Klenk	Eichenrinde, geschn.	C-280513-2	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A090420	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	10
Noweda	Eichenrinde, geschn.	10348617	8
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	11
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360302	6
Phönix	Eichenrinde, geschn.	10348609	2
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd. . .	12175908	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd. . .	1512210007	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd. . .	10354412	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd. . .	12175906	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd. . .	10354404	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd. . .	10354415	1
an	Eisenkraut, geschn.	12383007	1
Aurica	Eisenkraut, geschn.	521305668	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031106	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031108	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031103	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031110	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	19111205	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187601	15
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12178601	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188203	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	4651b120611	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151001	18
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383002	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	6111301	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383005	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13351401	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	15012405	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031105	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188202	14
Caelo	Eisenkraut, geschn.	2x12188202	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151003	5
Gehe	Eisenkraut, geschn.	4651B110310	2
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651A070828	3
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4654B120611	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	A130923	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B130611	2
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	17
Caelo	Eisenkraut, geschn.	110031110	1
-	Enzianwurzel, gepulvert	130063	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	15011403	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	14215601	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	1
an	Enzianwurzel, geschn.	6311b130305	1
Anzag EK7,91 08.08.12	Enzianwurzel, geschn.	10263407	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263404	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263411	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	30011301	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	19071304	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Int.Ch:313091	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244608	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	6311B130305	2
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	13156102	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244607	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Enzianwurzel, geschn.	12244603	2
Galke	Enzianwurzel, geschn.	19192	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B130205	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B140704	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311A120723	3
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311a120723	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	1911E-02142	1
kräuter schulte	Enzianwurzel, geschn.	52348	1
Phoenix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120104	1
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	269197	2
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120315	8
Richter	Enzianwurzel, geschn.	P200907	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117909	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	5122013c	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	B120925	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031A130430	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101406	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101410	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101411	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101413	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	31081201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	7111201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202902	11
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202905	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103408	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103405	7
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101408	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103404	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103407	6
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1320902	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	72878477	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	8312901	1
Gehe	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	2
Kenk / Phoenix	Erdrauchkraut, geschn.	3881B111013	2
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	B120410	1
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	3881B100127	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225504	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225502	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225505	2
Klenk	Eschenblätter, geschn.	5111A-01491	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	12225203	3
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B120419	6
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	9346811	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	12225202	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	122250204	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	12225206	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	11307708	2
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	B120419	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	B130306	2
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B130306	4
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011b130306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B130306-35294110	1
VDL	Eucalyptusblätter, ge...	2011B110801	4
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	268407	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	270733	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	273926	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	275998	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	281284	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	278599	3
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	238812	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11254001	2
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11340801	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	10
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	10061301	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	13203008	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	6011402	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	14163102	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	eztetdt	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186001	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186006	7
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186005	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	1286003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186002	15
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	121860006	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	14163104	1
Finze	Faulbaumrinde, geschn.	249091	1
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254003	2
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254004	4
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254006	4
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B110412	4
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	6621B110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B130306	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-090903	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-110412	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186004	11
Fagron	Fentanylcitrat	20100911-1	1
Fagron	Fentanylcitrat	10H20-N02	1
Bahnhof-Apotheke	Flohsamen	3-121005	1
Caelo	Flohsamen	10291205	1
Caelo	Flohsamen	12140301	7
Caelo	Flohsamen	10291206	1
Caelo	Flohsamen	12185504	10
Caelo	Flohsamen	10291204	1
Caelo	Flohsamen	12185509	5
Caelo	Flohsamen	12185508	4
Caelo	Flohsamen	12276510	1
Caelo	Flohsamen	13305904	2
Caelo	Flohsamen	13305903	1
Caelo	Flohsamen	13305906	2
Caelo	Flohsamen	13305910	4
Caelo	Flohsamen	10061503	1
Caelo	Flohsamen	15190304	3
Caelo	Flohsamen	10291207	6
Caelo	Flohsamen	13234310	3
Caelo	Flohsamen	12185503	3
Caelo	Flohsamen	13234309	1
Caelo	Flohsamen	7380a120911	1
Caelo	Flohsamen	11185811	4
Caelo	Flohsamen	15190303	4
Caelo	Flohsamen	11185803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Flohsamen	13305907	5
Caelo	Flohsamen	15190306	1
Caelo	Flohsamen	12185502	1
Caesar/Noweda	Flohsamen	11185817	3
Caesar/Noweda	Flohsamen	12276501	3
Galke	Flohsamen	20968	2
Galke	Flohsamen	22989	7
Klenk	Flohsamen	7380A150520	4
Klenk	Flohsamen	7560a120330	1
Klenk	Flohsamen	A120911	1
Klenk	Flohsamen	A120109	1
Klenk	Flohsamen	A130128	1
Klenk	Flohsamen	7560A130418	1
Klenk	Flohsamen	7380A110317	1
Klenk	Flohsamen	7380A111018	1
Klenk	Flohsamen	7380A130128	6
Klenk	Flohsamen	7380A120109	24
Klenk	Flohsamen	7380a111018	1
Klenk	Flohsamen	7380a120109	3
Klenk	Flohsamen	7380A120911	16
Klenk	Flohsamen	7560A140203	1
Alfred Galke	Frauenmantelkraut, ge...	20921	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141105	3
Anzag ek: 6,39 11,09...	Frauenmantelkraut, ge...	11182806	6
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	279070	4
Bahnhof-Apotheke	Frauenmantelkraut, ge...	17-121107	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	272021	5
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	276173	3
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	278889	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	282032	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	14066007	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	521203995	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	266404	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	231013B	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1100912	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11002906	5
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182801	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182804	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1406211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182807	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	21081203	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182805	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11063605	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153301	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	8121201	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153303	7
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153305	25
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153307	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12342901	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	5041301	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	125306	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	H-040513-2	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103	36
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	2081304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	intch:318080	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	3613M01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13091304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141106	8
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	9011405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	27011401	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	14066002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	14066008	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	15147002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1118206	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1213309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1215305	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	131411002	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141102	6
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	5013I1616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141101	7
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1215309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103-3382319003	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103-3400310161	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103-3456311103	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141106-3545412081	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge...	21141	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge...	22291	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge...	19835	1
Gehe	Frauenmantelkraut, ge...	1341102	1
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501C121105	4
Hepart AG	Frauenmantelkraut, ge...	21963	3
Hepart AG	Frauenmantelkraut, ge...	B-698kbA	1
Ichtyol/Phönix	Frauenmantelkraut, ge...	13141107	3
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501B100428	1
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501B090417	1
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501A110301	3
Noweda	Frauenmantelkraut, ge...	12153302	13
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	14066003	1
Sanacorp	Frauenmantelkraut, ge...	12153309	14
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153306	5
Fagron	Frauenmantelkraut, ge...	11182802	1
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	E-822	1
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	B-698	2
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	23187	4
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	p931	1
Fagron	Fuchsin	12A03-N06	1
Fagron	Fuchsin	12F28-N02	1
Fagron	Fuchsin	12G18-N01	1
Fagron	Fuchsin	13H23-M04	2
Fagron	Fuchsin	13A30-N05	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	12330305	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	11375904	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	12330306	2
Caelo	Galgantwurzelsstock	15128008	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	16196901	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	16196904	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	12125004	2
Caelo	Galgantwurzelsstock	1215004	1
Caelo	Galgantwurzelsstock	12330303	1
Caelo	Gänseblümchen	11103201	2
Caelo	Gänseblümchen	11068308	1
Caelo	Gänseblümchen	1210a120215	2
Caelo	Gänseblümchen	12133703	1
Caelo	Gänseblümchen	12133704	1
Caelo	Gänseblümchen	12133705	1
Caelo	Gänseblümchen	11103203	2
Hepart AG	Gänseblümchen	A130307	1
Kenk / Phoenix	Gänseblümchen	1210A130307	4
Klenk	Gänseblümchen	A130705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Gänseblümchen	1210A110223	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A120215	4
Klenk	Gänseblümchen	1210a071301	1
-	Gänsefingerkraut, ges...	711M-01619	1
-	Gänsefingerkraut, ges...	130849	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...	11328105	7
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328112	2
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016404	1
Galke	Gänsefingerkraut, ges...	12891	2
Gehe	Gänsefingerkraut, ges...	11328101	1
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	3551A110913	1
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	H-280513-3	1
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	A110913	2
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	3551A130903	1
Phönix	Gänsefingerkraut, ges...	11328107	7
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	11328103	4
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	11307903	1
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	11175104	1
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	11307901	1
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12017907	3
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12017914	1
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12017913	2
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12343303	6
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12343302	4
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	5122013e	1
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12343305	3
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12343308	1
Galke	Geißkrautenkraut, gesc...	8378	2
Klenk	Geißkrautenkraut, gesc...	3901C110905	1
Klenk	Geißkrautenkraut, gesc...	3901B140801	1
Caelo	Geißkrautenkraut, gesc...	12017912	1
Sanacorp	Geißkrautenkraut, gesc...	12017911	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	288629	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	262792	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	277130	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	282221	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	28221	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	284242	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	25041313	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319201	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	13262907	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	14309503	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	15120202	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	14017706	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	11182903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	17042002	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319206	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	17042003	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319206	2
Galke	Gelbwurz, javanisch, ...	15540	1
Galke	Gelbwurz, javanisch, ...	15540	1
Kenk / Phoenix	Gelbwurz, javanisch, ...	6731B130117	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, ...	B130117	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, ...	6731B150630	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	11265902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	11265903	1
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	12157202	1
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	M-220413-2	1
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	12157207	1
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	12157208	1
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	10213213	2
Caelo	Getrocknetes Magnesium...	11265908	2
Caelo	Gewürznelken	5398872	1
Caelo	Gewürznelken	12095802	1
Caelo	Gewürznelken	11233305	1
Caelo	Gewürznelken	12095807	5
Caelo	Gewürznelken	12095806	2
Caelo	Gewürznelken	12266505	1
Caelo	Gewürznelken	13371309	1
Caelo	Gewürznelken	14057602	1
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	5
Klenk	Gewürznelken	1260A100617	2
Klenk	Gewürznelken	1260A101223	1
Klenk	Gewürznelken	A120328	1
Klenk	Gewürznelken	1260A120328	6
Klenk	Gewürznelken	1260A130903	3
Klenk	Gewürznelken	1260A150304	2
Caelo	Gewürznelken, gepulve...	14180001	1
Caelo	Gewürznelken, gepulve...	12355303	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151709	2
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	15077407	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340906	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12373604	1
Nachprüfung	Ginkgoblätter, geschn.	2461A100429	10
Bombastus	Ginsengwurzel	13150903	1
Caelo	Ginsengwurzel	13341001	1
Caelo	Ginsengwurzel	12080218	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343103	17
Anzag 17.04.13 ek: 2,...	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110816	2
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	521201267	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	224133	1
Bomba/AHD	Goldrutenkraut, geschn.	279526	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	261756	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271459	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	270047	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271460	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	278697	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	209974	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	314050-1-p	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11207010	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	15061203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	265283	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280301	4
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	17091203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280308	9
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	20111209	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	112080308	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319002	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	28051302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	6081302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343104	5
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4091302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343102	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14112012	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	27121302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4021405	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343109	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386903	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386901	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14018404	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2656153	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343105	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280309	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12336801	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319007	21
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319006	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319004	10
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4113A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280310	6
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343106	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Goldrutenkraut, geschn.	11207014	3
Galke	Goldrutenkraut, geschn.	21079	2
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11207011	1
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11280311	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343101	3
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	A110209	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A-110816	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A100414	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110209	4
Noweda	Goldrutenkraut, geschn.	11280306	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319003	22
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	274290	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	4011M-01778	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352008	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	8041401	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352010	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	14008203	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136710	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136706	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	1
sana 09.12.14 3,75	Guajakholz, geschn.	13343802	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052315	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052314	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374611	2
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374615	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374606	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374602	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374609	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052318	2
Gutenberg-Apotheke	Gundelrebenkraut, ges...	11374610	3
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	3991B110304	1
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	3991B130502	2
Phönix	Gundelrebenkraut, ges...	11374608	1
Richter	Gundelrebenkraut, ges...	s99/09	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280014	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280012	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280015	3
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280017	2
Noweda	Haferstroh, geschn.	11280003	1
Aurica	Hagebutten	521201801	1
Caelo	Hagebutten	307211542	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hagebutten	16111201	1
Caelo	Hagebutten	19111204	1
Caelo	Hagebutten	12064207	2
Caelo	Hagebutten	1512211542	1
Caelo	Hagebutten	12064210	3
Caelo	Hagebutten	2103311542	1
Caelo	Hagebutten	12064210	1
Caelo	Hagebutten	12064209	4
Caelo	Hagebutten	12029011	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	13048704	1
Caelo	Hagebutten	13048704	3
Caelo	Hagebutten	12029008	1
Caelo	Hagebutten	12064212	3
Caelo	Hagebutten	12064201	1
Caelo	Hagebutten	12064209	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	12064202	1
Caelo	Hagebutten	12064207	3
Caelo	Hagebutten	13048701	2
Caelo	Hagebutten	114Q-01542	1
Caelo	Hagebutten	13097405	1
Caelo	Hagebutten	12064212	2
Klenk	Hagebutten	B111019	1
Klenk	Hagebutten	A120719	1
Klenk	Hagebutten	B130523	1
Klenk	Hagebutten	A120904	1
Klenk	Hagebutten	2841B081210	1
Klenk	Hagebutten	2841B111019	3
Klenk	Hagebutten	3613M-01542	1
Klenk	Hagebutten	2851A120904	1
Phönix	Hagebutten	10281021	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Caelo	Hagebutten	12064202	1
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12064207	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	275394	2
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	283458	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	257166	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	277431	3
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	285184	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	231013A	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	15061210	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	25061203	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301405	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	10101206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301401	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	7031305	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12288301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357501	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357505	6
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	5091301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357504	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	9121301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	14050704	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	14050705	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120904konv.	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	10157309	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	13317805	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301403	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	13317801	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357502	2
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A150310	4
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A101119	3
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2841B111019	2
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120102	5
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120904	2
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	A120904	3
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A-110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	3613M-01543	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301407	12
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12288302	6
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	10102915	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	12165805	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	12164802	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	14356103	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	13269904	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	13269902	2
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	12164804	1
Euro OTC	Hamamelisblätter, ges...	12164805	1
Klenk	Hamamelisblätter, ges...	B110214	1
Klenk	Hamamelisblätter, ges...	2051B110214	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	13269905	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123701	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123703	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	71035467	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	274421	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	272831	2
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	283708	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	11247302	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	11103105	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	6101201	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	20111213	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	21011306	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	12330001	14
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	1233001	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	Int.Ch: 212150	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	12330005	5
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	15101313	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	4021406	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	12330002	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	12330003	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	1230004	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	72439069	1
Caesar/Noweda	Hauhechelwurzel, gesc...	71015/3	2
Galke	Hauhechelwurzel, gesc...	12700	1
Hepart AG	Hauhechelwurzel, gesc...	B130404	3
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B101216	2
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	4296345	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B130404	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc...	11103107	2
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270516	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014204	5
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014206	1
Klenk	Heideblüten, gerebelt	13014202	1
Alliance	Heidekraut, geschn.	255389	1
Bombastus	Heidekraut, geschn.	278314	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	28061201	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	9291512	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	19111203	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011209	3
Caelo	Heidekraut, geschn.	11102901	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	13367502	1
Caesar/Noweda	Heidekraut, geschn.	4911I-03224	1
Nachprüfung	Heidekraut, geschn.	5110A03224	1
Bombastus	Heidelbeerblätter, ge...	272176	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	13009904	3
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	9367603	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	23111201	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	12140206	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	3091302	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	13009907	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	12140201	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	13009901	3
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	13009903	4
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	1300907	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	4042013	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	2191N110516	5
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	N110516	1
Sanacorp	Heidelbeerblätter, ge...	2191A130410	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge...	12140204	4
Anzag	Heidelbeeren, getrock...	2910N120921	2
Cae	Heidelbeeren, getrock...	212172	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	13130504	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	12183701	2
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	26061301	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10265601	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	18101307	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	13130501	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10273708	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10273709	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10265603	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10273711	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	12183704	4
Fiebig 05.11.12 ek:9...	Heidelbeeren, getrock...	2910A120410	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N110304	5
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2010N110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910A090717	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N130131	11
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	N121022	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	910N130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N121022	7
Caelo	Hennablätterpulver	12122301	2
Caelo	Hennablätterpulver	12122310	3
Caelo	Hennablätterpulver	13262803	2
Caelo	Hennablätterpulver	12267311	1
Klenk	Hennablätterpulver	20747A111004	1
Klenk	Hennablätterpulver	2074A111004	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	5061203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376403	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376408	2
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376407	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	11293004	1
Gehe	Herzgespannkraut, ges...	12231502	3
Klenk	Herzgespannkraut, ges...	4071A-100707	1
Phönix	Herzgespannkraut, ges...	12231503	2
Bahnhof-Apotheke	Heublume	13-121105	1
Caelo	Heublume	11099912	1
Caelo	Heublume	25101202	1
Caelo	Heublume	11099914	1
Caelo	Heublume	11099916	1
Caelo	Heublume	11099909	1
Caelo	Heublume	12317102	3
Caelo	Heublume	1231702	1
Caelo	Heublume	12317108	3
Caelo	Heublume	12317107	13
Caelo	Heublume	13097302	9
Caelo	Heublume	12317110	2
Caelo	Heublume	13099205	1
Caelo	Heublume	14121301	1
Caelo	Heublume	13097301	1
Caelo	Heublume	11099902	1
Caelo	Heublume	12317104	10
Caelo	Heublume	3713E-01459	1
Caelo	Heublume	3713F-01459	1
Caelo	Heublume	12317101	8
Caelo	Heublume	12371707	1
Galke	Heublume	21926	1
Klenk	Heublume	A130304	1
Klenk	Heublume	10192103	1
Klenk	Heublume	1400A120116	1
Nachprüfung	Heublume	1911E01459	1
Caelo	Heublume	11099915	1
an	Hibiscusblüten	14018101	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	4
Caelo	Hibiscusblüten	11036504	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036512	1
Caelo	Hibiscusblüten	7121301	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267507	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	3
Caelo	Hibiscusblüten	12007306	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267503	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267501	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504-3428311150	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036511	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B-110519	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B131015	2
Klenk	Hibiscusblüten	1431B111122	1
Sanacorp	Hibiscusblüten	12267508	2
vedono	Hibiscusblüten	12007313	1
-	Himbeerblätter, geschn.	130849	1
Alfred Galke	Himbeerblätter, geschn.	19851	1
an	Himbeerblätter, geschn.	13086708	1
Anzag	Himbeerblätter, geschn.	2291A120806	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Himbeerblätter, geschn.	12103107	11
Anzag ek:3,00EUR 11.09.12	Himbeerblätter, geschn.	12103105	18
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1236705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136412	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120507	5
Bahnhof-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	17-120917	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	274507	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	279686	3
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273668	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	269870	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273778	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	272898	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	248586	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	267122	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1310603	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013407	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	307211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013411	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9081205	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	22081201	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.	17121203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1210315	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362702	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	8031307	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013410	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18041304	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362706	28
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030706	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	21051302	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	IntCh:311090	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11071301	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	20081311	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362707	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038002	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038003	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362711	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362708	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	7011402	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9011404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13127901	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	30011408	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	14018803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103101	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2271C120508	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362704	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	713E-01511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030707	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362705	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	314U1511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12392709	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	6859427	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12368706	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362709	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	231013c	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710	13
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710-3432311160	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101604	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101602-347312141	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Himbeerblätter, geschn.	10013408	1
China Medica	Himbeerblätter, geschn.	13086703	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	21244	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	18060	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	19499	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	23532	1
gehe 10.12.13	Himbeerblätter, geschn.	229117121120	1
Gutenberg-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	28911	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A12112o	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101605	1
Kenk / Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	22781C120508	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A-120806	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	12273107	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A130320	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A121120	4
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120813	2
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291a111124	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A110125	1
Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	10136409	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12130107	1
Phönix	Himbeerblätter, geschn.	12362701	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103111	15
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A111124	1
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	12362703	9
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13038001	6
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013409	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101603	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030704	2
VDL	Himbeerblätter, geschn.	10013406	3
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P201727	19
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P222676	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	B-457	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B091116	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B120605	1
Alfred Galke	Hirtentäschelkraut, g...	20591	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354206	4
Bahnhof-Apotheke	Hirtentäschelkraut, g...	4-120924	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	269594	4
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	278856	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	269977	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	284136	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	12345	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036406	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	14061201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11091202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	15101202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	1132820111-14	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328203	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328204	3
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	269595	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354201	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328209	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328205	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	10061301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354202	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354204	16
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354203	13
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354001	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	3121301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354207	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354209	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036401	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354503	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328201	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328208	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354203-3396310111	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328207	8
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328206	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12254202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354205	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036404	1
Galke	Hirtentäschelkraut, g...	21719	2
Galke	Hirtentäschelkraut, g...	19483	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, g...	3671A-100414	2
Klenk	Hirtentäschelkraut, g...	3671B111201	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, g...	B111201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	13344203	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036410	2
Wolf	Hirtentäschelkraut, g...	B449	2
Gehe	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130320	6
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A080409	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130110	3
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	2
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911a130320	1
Caelo	Holunderbeeren	12267801	1
Gehe	Holunderbeeren	12267807	1
Klenk	Holunderbeeren	3010N120921	3
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	275393	4
Bahnhof-Apotheke	Holunderblüten, gereb...	17-121112	1
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	265631	1
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	279216	3
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221902	10
Caelo	Holunderblüten, gereb...	10291308	2
Caelo	Holunderblüten, gereb...	10291312	2
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221904	10
Caelo	Holunderblüten, gereb...	1571a121022	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	31051301	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221905	7
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221906	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221907	4
Caelo	Holunderblüten, gereb...	14111317	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	5122013d	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221909	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244601	4
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244602	2
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221910	2
Caelo	Holunderblüten, gereb...	1571A121022	14
Caelo	Holunderblüten, gereb...	10291309	3
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221904-3360319071	1
Caesar/Noweda	Holunderblüten, gereb...	4910A-01471	1
Finze	Holunderblüten, gereb...	9297415	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Holunderblüten, gereb. ...	21934	1
Gehe	Holunderblüten, gereb. ...	1250213	1
Gehe	Holunderblüten, gereb. ...	1090413	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A141126	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A110223	16
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	16061201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	26061201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	21091201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A110125	2
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	13021301	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A121121	20
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A1202015	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	A121121	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A130627	2
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A-110223	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571a120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A130930	3
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571a1211	1
Klenk	Holunderblüten, gereb. ...	1571A120215	4
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	1029310	1
Bombastus	Holunderblüten, gereb. ...	269873	2
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	10291310	5
Wolf	Holunderblüten, gereb. ...	E-738	1
Wolf	Holunderblüten, gereb. ...	22749	1
Wolf	Holunderblüten, gereb. ...	22765	1
Wolf	Holunderblüten, gereb. ...	B-810	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	9
Bombaltus	Hopfenzapfen	274724	1
Bombastus	Hopfenzapfen	276976	1
Bombastus	Hopfenzapfen	271870	1
Bombastus	Hopfenzapfen	208502	1
Caelo	Hopfenzapfen	15061211	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008307	2
Caelo	Hopfenzapfen	1451b120817	1
Caelo	Hopfenzapfen	5021306	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	6
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	6
Caelo	Hopfenzapfen	12380103	2
Caelo	Hopfenzapfen	1451B130107	6
Caelo	Hopfenzapfen	6091303	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	8
Caelo	Hopfenzapfen	12221807	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123902	1
Caelo	Hopfenzapfen	4111304	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123807	1
Caelo	Hopfenzapfen	30121301	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804	3
Caelo	Hopfenzapfen	131223805	1
Caelo	Hopfenzapfen	14068007	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221804	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008302	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008315	1
Caelo	Hopfenzapfen	4756769	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008309	3
Caelo	Hopfenzapfen	10240308	1
Caelo	Hopfenzapfen	13187602	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	1
Caelo	Hopfenzapfen	120008312	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hopfenzapfen	12221805	3
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	2
Caelo	Hopfenzapfen	12092001	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12006305	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008313	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803-3505411011	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804-3563412081	1
Galke	Hopfenzapfen	20928	3
Galke	Hopfenzapfen	20928	2
Galke	Hopfenzapfen	23363	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123806	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120202	6
Klenk	Hopfenzapfen	1451B111004	1
Klenk	Hopfenzapfen	20071301	1
Klenk	Hopfenzapfen	B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B140408	1
Klenk	Hopfenzapfen	1450A110712	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130107	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	8
Klenk	Hopfenzapfen	1451B-120817	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120817	7
Noweda	Hopfenzapfen	274725	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	277848	2
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	269501	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	272019	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	276303	5
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	285263	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	265856	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	274289	5
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	275489	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	281100	4
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	277131	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	232339	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	278758	7
Caelo	Huflattichblätter, ge...	23041302	1
Caelo	Huflattichblätter, ge...	Int.Ch:Now16081	1
Gehe	Huflattichblätter, ge...	2021B121204	9
Klenk	Huflattichblätter, ge...	8061207	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	11101202	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B120124	4
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B120601	5
Klenk	Huflattichblätter, ge...	5011301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	20021301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	KS100061	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B130319	4
Klenk	Huflattichblätter, ge...	B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	26091301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	14111302	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	5122013a	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	23121302	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	B130227	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021C140730	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B150407	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2020B120124	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B130227	12
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B111005	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B140131	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021b121204	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021C130326	8
Noweda	Huflattichblätter, ge...	2021B111111	3
Phönix	Huflattichblätter, ge...	278296	4
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B121203	5
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16j21-b01	1
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15G08-B16-314883	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	14210405	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	18316002	2
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	16123805	2
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	16273604	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo...	13I27-N05	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo...	17F0-B01-337510	2
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	15393605	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo...	15L08-B08-316877	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo...	12G05-N02	1
Fagron	Indigocarmin	12K06-N11	1
Fagron	Indigocarmin	12A20-N067-16	1
Fagron	Indigocarmin	5132316	1
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	1
Fagron	Indigocarmin	11F09-N06	1
Anzag	Indische Flohsamen	11185818	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121201	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121202	1
Caelo	Indische Flohsamen	9011302	1
Caelo	Indische Flohsamen	10011303	1
Caelo	Indische Flohsamen	413E-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	3051302	1
Caelo	Indische Flohsamen	19061308	1
Caelo	Indische Flohsamen	18071301	1
Caelo	Indische Flohsamen	5091319	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101302	1
Caelo	Indische Flohsamen	16121302	1
Caelo	Indische Flohsamen	26011401	1
Caelo	Indische Flohsamen	14031408	1
Caelo	Indische Flohsamen	11061405	1
Caelo	Indische Flohsamen	4114001	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276527	1
Caelo	Indische Flohsamen	23011505	1
Caelo	Indische Flohsamen	14246602	3
Caelo	Indische Flohsamen	142660	1
Caelo	Indische Flohsamen	29061510	1
Caelo	Indische Flohsamen	15081503	1
Caelo	Indische Flohsamen	15121901	1
Caelo	Indische Flohsamen	8041702	1
Caelo	Indische Flohsamen	28111703	1
Caelo	Indische Flohsamen	18061804	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249315	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252709	1
Caelo	Indische Flohsamen	1227506	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276511	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249319	2
Caelo	Indische Flohsamen	12276501	2
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276503	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276509	3
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276516	1
Cealo	Indische Flohsamen	12276502	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
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	7560A140203	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A150420	3
Caelo	Indische Flohsamen	11185811	2
Euro OTC	Indisches Weihrauch-T...	1104005V-04	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325715	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325716	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	19121201	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325719	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13100602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13310604	4
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12180604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13100604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325703	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325712	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13100605	4
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13310602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12164911-3368319002	1
Galke	Ingwerwurzelstock, ge...	20633	1
Galke	Ingwerwurzelstock, ge...	21766	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B110119	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B110822	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B100302	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B130110	1
Phönix	Ingwerwurzelstock, ge...	13310601	1
Richter	Ingwerwurzelstock, ge...	KR27992	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12164901	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13092013B	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12164911	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B16029	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B170127	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B110801	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B130418	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B160429	5
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	KS200260	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B160929	2
-	Isländisches Moos, ge...	4711E-01774	1
Anzag ek: 15,60 20.07...	Isländisches Moos, ge...	11101605	1
Bombastus	Isländisches Moos, ge...	13357802	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	13350805	4
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101601	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101607	8
Caelo	Isländisches Moos, ge...	4912E-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187002	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11053916	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187103	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187106	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187109	4
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187107	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	13350803	4
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12382806	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	13350807	4
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304402	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304407	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	15297601	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12197002	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187102	20
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187108	4
Caelo	Isländisches Moos, ge...	15297605	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304403	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11053911	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	1287102	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304409	6
Caelo	Isländisches Moos, ge...	9052804	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	15297603	1
caesar&lorenz,Phönix	Isländisches Moos, ge...	14304404	3
Galke	Isländisches Moos, ge...	12369	1
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11101603	1
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11053915	1
Klenk	Isländisches Moos, ge...	5191N110609	1
Klenk	Isländisches Moos, ge...	5191A140828	2
noweda	Isländisches Moos, ge...		1
Phönix	Isländisches Moos, ge...	12187104	3
Caelo	Jasminblüten	12143203	3
Klenk	Jasminblüten	1460A110505	1
Phönix	Jasminblüten	12143206	1
Caelo	Johannisbeeren, schwa...	12272804	3
Galke	Johannisbeeren, schwa...	21348	1
Klenk	Johannisbeeren, schwa...	A121106	1
Klenk	Johannisbeeren, schwa...	2990A110620	1
Anzag 12.03.13 ek: 4,...	Johanniskraut, geschn.	11185608	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092201	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521200778	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521202559	1
Bahnhof-Apotheke	Johanniskraut, geschn.	4-121018	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	275106	6
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	265761	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185608	18
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5021301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	1185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	16041301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13091303	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	111185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185607	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	30011401	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	132203204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	15068105	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203204	6
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203205	1
Finze	Johanniskraut, geschn.	9297303	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21034	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21990	4
Galke	Johanniskraut, geschn.	23054	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21556	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	9297305	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	281530	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Johanniskraut, geschn.	B-445, kbA	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	15068103	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	21
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819914	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100919	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A-100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A121120	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4012A100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A130612	4
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a120604	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120604	16
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120905	8
Noweda	Johanniskraut, geschn.	12092202	6
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092209	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A00819	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	19468	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-455	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-424	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	19011303	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126901	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126907	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126910	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126905	2
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	1216907	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141924	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105808	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105812	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105804	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105818	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239702	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	8101202	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1011M-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052610	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052622	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	20080410-3	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141905	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239703	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141912	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	24051301	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052629	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141915	4
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	IntCh:217002	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141920	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214190	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141919	4
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	6011405	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214924	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390307	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13141926	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105811	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1303002-01	5
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	700544	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	3812Q-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141930	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141910	8
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1208010-01	3
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1202013-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	4413I1728	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1204038-01	2
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2809033-01	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12K27-N06	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	13031205	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12141911	1
Noweda	Kaliumhydrogencarbonat	1004019-01	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105822	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239701	3
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	120801001	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057905	1
Caelo	Kaliumhydroxid	11165708	1
Caelo	Kaliumhydroxid	17091202	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057912	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057908	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057906	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382606	2
Caelo	Kaliumhydroxid	11165705	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382611	1
Caelo	Kaliumhydroxid	27111310	1
Caelo	Kaliumhydroxid	13275201	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12382601	2
Caelo	Kaliumhydroxid	13275207	1
Caesar & Loretz GmbH ...	Kaliumhydroxid	12057902	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12382603	4
Aurica/Phönix	Kalmuswurzelstock, ge...	150649	1
Bahnhof-Apotheke	Kalmuswurzelstock, ge...	17-121107	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	267365	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	274159	3
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	15061202	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	24081203	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12056703	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12066501	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12066502	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	28121205	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	8031306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12295901	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130103	21
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12295904	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	7061302	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	313060	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12295903	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12275602	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	241013010	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12275604	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12056701	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12295902	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12239008	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	12275604-3544411013	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge...	13101306	1
Galke	Kalmuswurzelstock, ge...	18944	1
Gehe	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130807	9
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B150407	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	106212173	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B120427	7
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B120817	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130870	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6711B110606	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	4797362	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701b120301	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701b130103	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B120301	3
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	276260	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	224114	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	277958	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	281692	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	274159	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un...	13127801	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un...	284875	2
Klenk	Kalmuswurzelstock, un...	B130807	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un...	12066501	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A-120620	1
Bahnhof-Apotheke	Kamillenblüten	11-121024	1
Bombastus	Kamillenblüten	268712	1
Bombastus	Kamillenblüten	274106	1
Bombastus	Kamillenblüten	273667	1
Bombastus	Kamillenblüten	276095	5
Bombastus	Kamillenblüten	276307	1
Bombastus	Kamillenblüten	271781	1
Bombastus	Kamillenblüten	281103	2
Bombastus	Kamillenblüten	287855	1
Bombastus	Kamillenblüten	299185	1
Bombastus	Kamillenblüten	283710	2
Bombastus	Kamillenblüten	274105	1
Bombastus	Kamillenblüten	265419	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	1
Bombastus	Kamillenblüten	277959	2
Bombastus	Kamillenblüten	264997	1
Caelo	Kamillenblüten	12294802	15
Caelo	Kamillenblüten	12294804	1
Caelo	Kamillenblüten	11169607	1
Caelo	Kamillenblüten	13061201	1
Caelo	Kamillenblüten	10081201	1
Caelo	Kamillenblüten	22081202	1
Caelo	Kamillenblüten	12059606	2
Caelo	Kamillenblüten	5081201	1
Caelo	Kamillenblüten	12244802	4
Caelo	Kamillenblüten	27091203	1
Caelo	Kamillenblüten	11214810	1
Caelo	Kamillenblüten	11101203	1
Caelo	Kamillenblüten	17101204	1
Caelo	Kamillenblüten	12244803	3
Caelo	Kamillenblüten	12111903	2
Caelo	Kamillenblüten	13111201	1
Caelo	Kamillenblüten	16111202	1
Caelo	Kamillenblüten	19111207	1
Caelo	Kamillenblüten	22111201	1
Caelo	Kamillenblüten	22111202	1
Caelo	Kamillenblüten	12299701	1
Caelo	Kamillenblüten	22011303	1
Caelo	Kamillenblüten	12299703	2
Caelo	Kamillenblüten	20021313	1
Caelo	Kamillenblüten	13031306	1
Caelo	Kamillenblüten	19041306	1
Caelo	Kamillenblüten	12361701	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenblüten	13014501	1
Caelo	Kamillenblüten	12337601	1
Caelo	Kamillenblüten	IntCh:313011	1
Caelo	Kamillenblüten	26081303	1
Caelo	Kamillenblüten	12337610	1
Caelo	Kamillenblüten	12361704	1
Caelo	Kamillenblüten	12337608	1
Caelo	Kamillenblüten	12361707	2
Caelo	Kamillenblüten	13210901	3
Caelo	Kamillenblüten	12361706	1
Caelo	Kamillenblüten	13011406	1
Caelo	Kamillenblüten	13288405	3
Caelo	Kamillenblüten	14276804	3
Caelo	Kamillenblüten	15090003	2
Caelo	Kamillenblüten	15258504	1
Caelo	Kamillenblüten	15258505	1
Caelo	Kamillenblüten	11218501	1
Caelo	Kamillenblüten	13210906	1
Caelo	Kamillenblüten	12361702	6
Caelo	Kamillenblüten	12361707	4
Caelo	Kamillenblüten	13210905	3
Caelo	Kamillenblüten	12244803	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3478312171	1
Caelo	Kamillenblüten	12337607	2
Caelo	Kamillenblüten	12244805	4
Caelo	Kamillenblüten	12244804	2
Caelo	Kamillenblüten	12361706	3
Caelo	Kamillenblüten	13210905	1
Caelo	Kamillenblüten	13210903	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3546411013	1
Caelo	Kamillenblüten	AKD5	1
Defektur	Kamillenblüten	56/12	1
Defektur	Kamillenblüten	10/13	1
Defektur	Kamillenblüten	29/13	1
Defektur	Kamillenblüten	59/13	1
Fagron	Kamillenblüten		1
Finze	Kamillenblüten	1290B101122	1
Finze	Kamillenblüten	12361703	6
Galke	Kamillenblüten	18471	5
Galke	Kamillenblüten	18803	1
Galke	Kamillenblüten	21652	1
Gehe	Kamillenblüten	11214802	1
Gehe	Kamillenblüten	11255204	1
Gehe	Kamillenblüten	12133009	1
Gehe	Kamillenblüten	12337605	1
Hepart AG	Kamillenblüten	B-477, kBA	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140123	2
k	Kamillenblüten	1290A140513	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A150618	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A20404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	6
Klenk	Kamillenblüten	2310211452	1
Klenk	Kamillenblüten	27111204	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120403	3
Klenk	Kamillenblüten	1290A12061	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110825	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	38
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	2
Klenk	Kamillenblüten	B130415	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kamillenblüten	11101302	1
Klenk	Kamillenblüten	14111314	1
Klenk	Kamillenblüten	A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	A130516	1
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	16121301	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	3
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	9
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140624	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A140508	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120620	13
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	4100113002	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	14
Klenk	Kamillenblüten	1290A110421	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	3
Klenk	Kamillenblüten	1290a120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110607	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	5
Phönix	Kamillenblüten	1300A120426	1
Sanacorp	Kamillenblüten	12294804	6
Sanacorp	Kamillenblüten	12294809	3
Sanacorp	Kamillenblüten	1300A120725	2
Sanacorp	Kamillenblüten	1290B140123	2
Spangropharm	Kamillenblüten	11169606	1
Wolf	Kamillenblüten	23242	1
Anzag 22.03.13 ek: 5,...	Kap-Aloe, gepulvert	12232102	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183007	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183009	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065905	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206501	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183001	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065906	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206514	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206516	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206507	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183013	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	16202410	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232102	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	505125	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338206	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25111303	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338209	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11041402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11061406	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25071402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202404	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202403	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283001	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338201	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283010	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202401	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338203	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	2013E-01089	1
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	12338211	1
phönix	Kap-Aloe, geschn.	15283011	1
Caelo	Kardamomfrüchte	11309110	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13260502-3537411072	1
Klenk	Kardamomfrüchte	2750A110810	2
Klenk	Kardamomfrüchte	A110810	3
Klenk	Kardamomfrüchte	A130807	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13026003	1
Caelo	Klatschmohnblüten, ge...	12330205	1
Caelo	Kleines Habichtskraut...	3611b111005	1
Klenk	Kleines Habichtskraut...	B111005	1
Klenk	Kleines Habichtskraut...	3611B11105	1
-	Klettenwurzel, geschn.	5110I-02131	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295808	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	1100801	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	10073213	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295805	3
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295807	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122802	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295802	4
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	107063	1
Euro OTC	Klettenwurzel, geschn.	13122803	1
Galke	Klettenwurzel, geschn.	19802	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120208	4
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A120206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A130214	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A080709	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-120103	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12317104	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	521505390	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020802	2
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020902	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	16081201	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020714	4
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11233401	4
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11366402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192901	3
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192903	3
Caelo	Königskerzenblüten, g...	18031301	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11233402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11333402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12170901	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192904	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192907	3
Caelo	Königskerzenblüten, g...	13229702	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020713	2
Caelo	Königskerzenblüten, g...	1219203	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192905	5
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11366403	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12170906	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	13229701	2
Caesar/Noweda	Königskerzenblüten, g...	2810E-01475	1
Hepart AG	Königskerzenblüten, g...	12170904	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1650A100608	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B110203	2
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1650A111018	3
Klenk	Königskerzenblüten, g...	A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1650A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B140324	2
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B150722	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B130820	5
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651b130820	2
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B121109	22
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B120315	3
Bombastus	Koriander	263733	1
Caelo	Koriander	13010304	1
Caelo	Koriander	12080901	2
Caelo	Koriander	14031316	1
Caelo	Koriander	13010302	2
Caelo	Koriander	27061305	1
Caelo	Koriander	4091305	1
Caelo	Koriander	13010306	2
Caelo	Koriander	16010209	1
Caelo	Koriander	12080906	1
Caelo	Koriander	9285707	1
Caelo	Koriander	16010201	1
Caesar/Noweda	Koriander	2010M-01539	1
Klenk	Koriander	2790A161111	5
Caelo	Koriander	12080905	1
Klenk	Koriander	2790A121023	7
Klenk	Koriander	A121023	3
Klenk	Koriander	2790A130129	2
Klenk	Koriander	2709A130129	1
Klenk	Koriander	2790A151117	1
Klenk	Koriander	2790a121023	1
Caelo	Koriander	18010209	1
sanacorp;3,32;18.06.15	Koriander	13299495	1
Apofit	Kornblumenblüten ohne...	278776	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne...	275759	2
Bombastus	Kornblumenblüten ohne...	284030	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	11059209	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12060203	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12232501	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12060202	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	14323302	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	15206601	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12060205	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	11059206	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	11059211	2
Galke	Kornblumenblüten ohne...	23131	2
Klenk	Kornblumenblüten ohne...		1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12133901	3
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	1512Q-01505	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	11037409+110374	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12133906	2
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	13105001	10
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12376706	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12133909	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	13105003	1
Creapure	Kreatin	515941	1
Degussa / falcento	Kreatin	422031	1
Phönix	Kreatin	mysjhskeu	1
Caelo	Kubeben	11081903	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alfred Galke	Kümmel	20069	1
Anzag ek: 2,59EUR 19.09...	Kümmel	11003216	3
Caelo	Kümmel	12226609	5
Bahnhof-Apotheke	Kümmel	18-120709	1
Bombastus	Kümmel	275849	1
Bombastus	Kümmel	282269	1
Bombastus	Kümmel	270124	1
Caelo	Kümmel	12226603	7
Caelo	Kümmel	12226606	2
Caelo	Kümmel	12226504	1
Caelo	Kümmel	11003207	1
Caelo	Kümmel	27121202	1
Caelo	Kümmel	12343403	1
Caelo	Kümmel	11003211	1
Caelo	Kümmel	2103311537	1
Caelo	Kümmel	12226601	1
Caelo	Kümmel	4061303	1
Caelo	Kümmel	11378309	1
Caelo	Kümmel	413M	1
Caelo	Kümmel	12226614	2
Caelo	Kümmel	1226608	1
Caelo	Kümmel	13306003	1
Caelo	Kümmel	13397102	2
Caelo	Kümmel	13397104	2
Caelo	Kümmel	13091401	1
Caelo	Kümmel	13306004	1
Caelo	Kümmel	13306005	2
Caelo	Kümmel	13306006	4
Caelo	Kümmel	13306008	1
Caelo	Kümmel	15097109	1
Caelo	Kümmel	15409103	2
Caelo	Kümmel	16308502	1
Caelo	Kümmel	16165308	1
Caelo	Kümmel	15409105	1
Caelo	Kümmel	15409104	2
Caelo	Kümmel	11121704	1
Caelo	Kümmel	18121717	1
Caelo	Kümmel	11003217	5
Caelo	Kümmel	16308503	1
Caelo	Kümmel	12226611	3
Caelo	Kümmel	15097101	8
Caelo	Kümmel	1509101	1
Caelo	Kümmel	13397105	8
Caelo	Kümmel	15097103	3
Caelo	Kümmel	290416	1
Caelo	Kümmel	15097115	6
Caelo	Kümmel	12226501	5
Caelo	Kümmel	9267815	1
Caelo	Kümmel	811E-01537	1
Caelo	Kümmel	17256303	1
Caelo	Kümmel	15097111	1
Caelo	Kümmel	15097116	1
Caelo	Kümmel	13306002	5
Caelo	Kümmel	15097108	4
Caelo	Kümmel	16308501	1
Caelo	Kümmel	12226612	8
Caelo	Kümmel	15097107	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	9267824	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	11003213	2
Caesar & Loretz/Noweda	Kümmel	15056601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Kümmel	21257	1
Galke	Kümmel	23627	1
Galke	Kümmel	27450	1
Klenk	Kümmel	2770A130910	1
Hepart AG	Kümmel	B-224, kbA	1
Caelo	Kümmel	12226608	4
Caelo	Kümmel	1222608	1
Klenk	Kümmel	2770A110601	9
Klenk	Kümmel	2770A110818	8
Klenk	Kümmel	1810A-01537	1
Klenk	Kümmel	A120905	3
Klenk	Kümmel	2770A130521	12
Klenk	Kümmel	2270A130521	1
Klenk	Kümmel	412091-1-P	1
Klenk	Kümmel	2770A131008	2
Klenk	Kümmel	2770A160304	1
Klenk	Kümmel	2770A120403	14
Klenk	Kümmel	2770a120905	2
Klenk	Kümmel	5213A1537	1
Klenk	Kümmel	2770A140708	5
Noweda	Kümmel	12226503	6
Noweda	Kümmel	12226605	3
Caelo	Kümmel	13041903	1
Caelo	Kümmel	2041017/16308501	1
sanacorp	Kümmel	2656259	1
Sanacorp	Kümmel	2770A120905	4
Sanacorp	Kümmel		2
Caelo	Kümmel	12226604	5
Caelo	Kümmel	13041901	1
VDL;15.06.15;6,83EUR	Kümmel	13306007	1
Wolf	Kümmel	B-224	1
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116904	3
Caelo	Kümmel, zerstoßen	13367101	1
Galke	Kümmel, zerstoßen	18943	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	3411M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	12157107	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	10L15-N06	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	3211M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	2913U-01317	1
Fagron	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	13A25-N06	1
Allianz Healthcare	Kürbiskerne, geschält	16081210	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249001	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186905	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186910	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081202	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081206	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	140736306	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	122490911	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249011	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14073603	1
sanacorp	Kürbiskerne, geschält	14186909	1
Sanacorp	Kürbiskerne, geschält	16081212	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	19061301	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298308	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	2x11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239303	2
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	8
Kenk / Phoenix	Lapachorinde, geschn.	5161A110204	1
Klenk	Lapachorinde, geschn.	13298302	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298305	1
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	1
Anzag	Lavendelblüten	1488A12803	1
Bombastus	Lavendelblüten	268832	1
Bombastus	Lavendelblüten	274469	1
Bombastus	Lavendelblüten	279213	1
Caelo	Lavendelblüten	11054104	2
Caelo	Lavendelblüten	15061201	1
Caelo	Lavendelblüten	15061209	1
Caelo	Lavendelblüten	11327903	6
Caelo	Lavendelblüten	11327905	2
Caelo	Lavendelblüten	27091202	1
Caelo	Lavendelblüten	12088002	4
Caelo	Lavendelblüten	12088003	8
Caelo	Lavendelblüten	12031302	1
Caelo	Lavendelblüten	12088005	3
Caelo	Lavendelblüten	19071303	1
Caelo	Lavendelblüten	6091304	1
Caelo	Lavendelblüten	13185002	1
Caelo	Lavendelblüten	13159601	1
Caelo	Lavendelblüten	13336008	1
Caelo	Lavendelblüten	13387204	1
Caelo	Lavendelblüten	11054107	1
Caelo	Lavendelblüten	11054106	2
Caelo	Lavendelblüten	12088006	3
Caelo	Lavendelblüten	1318501	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3389311070	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3415310152	1
Caelo	Lavendelblüten	13185006	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001	27
Fagron	Lavendelblüten	1489A120919	6
Galke	Lavendelblüten	21416	2
Hepart AG	Lavendelblüten	A130214	4
Herbasinica	Lavendelblüten	1488A130830	1
Caelo	Lavendelblüten	13185003	10
Klenk	Lavendelblüten	1489A1203	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A111201	2
Klenk	Lavendelblüten	1488A120803	3
Klenk	Lavendelblüten	1488B130604	5
Klenk	Lavendelblüten	313U-01462	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A100125	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A120103	19
Klenk	Lavendelblüten	1489A130214	16
Klenk	Lavendelblüten	1488B130111	2
Caesar/Noweda	Leberblümchenkraut, g...	11254608	1
Akazie	Leinsamen	20.09.2015	2
Anzag	Leinsamen	12137105	1
Bombastus	Leinsamen	1610	1
Bombastus	Leinsamen	269500	1
Bombastus	Leinsamen	278457	6
Bombastus	Leinsamen	274032	1
Bombastus	Leinsamen	282734	3
Bombastus	Leinsamen	295376	1
Caelo	Leinsamen	15061201	1
Caelo	Leinsamen	12092102	4
Caelo	Leinsamen	11365508	1
Caelo	Leinsamen	11365507	1
Caelo	Leinsamen	12092103	3
Caelo	Leinsamen	12321601	1
Caelo	Leinsamen	12092104	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Leinsamen	28051303	1
Caelo	Leinsamen	12321602	4
Caelo	Leinsamen	12321604	2
Caelo	Leinsamen	11199006	1
Caelo	Leinsamen	1232006	1
Caelo	Leinsamen	12382006	3
Caelo	Leinsamen	12321607	1
Caelo	Leinsamen	18111302	1
Caelo	Leinsamen	12321606	2
Caelo	Leinsamen	13262702	1
Caelo	Leinsamen	13296702	3
Caelo	Leinsamen	13262703	3
Caelo	Leinsamen	28051403	1
Caelo	Leinsamen	1326703	2
Caelo	Leinsamen	7370A131104	1
Caelo	Leinsamen	13140305	1
Caelo	Leinsamen	13412804	1
Caelo	Leinsamen	13262704	2
Caelo	Leinsamen	15053702	1
Caelo	Leinsamen	13296707	1
Caelo	Leinsamen	15006602	1
Caelo	Leinsamen	15006005	1
Caelo	Leinsamen	15006605	1
Caelo	Leinsamen	15321902	1
Caelo	Leinsamen	21081703	1
Caelo	Leinsamen	12382002	2
Caelo	Leinsamen	13296705	5
Caelo	Leinsamen	16040002	1
Caelo	Leinsamen	17067204	1
Caelo	Leinsamen	16040005	1
Caelo	Leinsamen	12186901	2
Caelo	Leinsamen	16040001	1
Caelo	Leinsamen	16011403	3
Caelo	Leinsamen	15006601	2
Caelo	Leinsamen	15006607	1
Caelo	Leinsamen	16355401	2
Caelo	Leinsamen	4713U02240	1
Caelo	Leinsamen	7307A170619	2
Caelo	Leinsamen	3615A-02240	1
Caelo	Leinsamen	11199003	1
Caelo	Leinsamen	7307A141201	2
Fiebig	Leinsamen	16011405	3
Caelo	Leinsamen	16355402	3
Finze	Leinsamen	3607E-02240	1
Hedinger	Leinsamen	16011402	1
Heinrich Kle/Sanacor	Leinsamen	7307A170111	2
Klenk	Leinsamen	7300A170306	2
Klenk	Leinsamen	1910212240	1
Klenk	Leinsamen	903312240	1
Klenk	Leinsamen	7300A111107	4
Klenk	Leinsamen	7308A111107	3
Klenk	Leinsamen	7300A130110	7
Klenk	Leinsamen	1913Q-02240	1
Klenk	Leinsamen	A130110	1
Klenk	Leinsamen	7307A130722	5
Klenk	Leinsamen	7307A-130722	1
Klenk	Leinsamen	7300A140526	1
Klenk	Leinsamen	7308A150710	2
Klenk	Leinsamen	7300A141201	4
Klenk	Leinsamen	7308A150414	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Leinsamen	7307A130124	1
Klenk	Leinsamen	7307A150710	3
Klenk	Leinsamen	7307a131104	1
Klenk	Leinsamen	7307A160414	1
Klenk	Leinsamen	7307A140526	3
Klenk	Leinsamen	7308A130110	4
Klenk	Leinsamen	2002285	1
Klenk	Leinsamen	7307A131104	8
Klenk	Leinsamen	7307A-130110	1
Klenk	Leinsamen	3707A140526	1
Klenk	Leinsamen	7500A140556	1
Klenk	Leinsamen	7300A130722	8
Midas	Leinsamen	7308A161208	1
Noweda	Leinsamen	7307A111107	7
Klenk	Leinsamen	7307a111107	1
Klenk	Leinsamen	7307A121212	1
Caelo	Leinsamen	12382004	1
Klenk	Leinsamen	7307A131021	1
Phonix	Leinsamen	13296703	3
Klenk	Leinsamen	7307A130110	15
Bombastus	Liebstöckelwurzel, ge...	273001	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	11181609	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12189001	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	11181611	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	4312M-02150	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169007	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169009	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169012	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	13385005	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12189002	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	107063	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169008	4
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169006	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169002	2
Caelo	Liebstöckelwurzel, ge...	12169010	2
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371A080508	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	B110228	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	B121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371B-121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371B121029	3
Caelo	Lindenblätter, geschn.	1611A121120	1
Klenk	Lindenblätter, geschn.	2471B120502	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	7
Bahnhof-Apotheke	Lindenblüten, geschn.	7-121011	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	275129	2
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	280678	3
Caelo	Lindenblüten, geschn.	9206604	1
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.	10273606	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	28031302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	Int.Ch:210140	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170701	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15111301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403	5
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101708	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15068302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	268709	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101701	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702-3355319071	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403-348012102	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101702	7
galke,	Lindenblüten, geschn.	2098	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B120827	11
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130905	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B110421	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	Pr. Nr. 4411A-01474	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130307	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B1010004	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130905	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B131220	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B121105	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611a121120	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611A121120	7
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B111011	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130307	4
Phönix	Lindenblüten, geschn.	2090413	1
Phönix	Lindenblüten, geschn.	1611A12120	1
Sanacorp	Lindenblüten, geschn.	264045	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	B449	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	22094	1
Caelo	Lorbeerblätter	12299106	3
Caelo	Lorbeerblätter	12299101	1
Klenk	Lorbeerblätter	B110809	1
Klenk	Lorbeerblätter, geschn.	B110809	2
Anzag	Löwenzahnkraut mit Wu...	274030	1
Anzag 10.05.13 ek:3,16EUR	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130321	1
Anzag 25.10.12 ek:3,16EUR	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110131	1
Aurica	Löwenzahnkraut mit Wu...	521200197	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	258809	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	271272	5
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	274030	4
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	280363	5
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	285264	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	290125	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	275126	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	280363-3385310110	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	282916	7
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	20111202	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13108801	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030309	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	806212165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	8111205	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236003	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236002	8
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	2112122165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11371903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030305	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019802	19
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13018902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	Int. Ch: 318090	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13199202	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	17121305	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13317903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	Ch. -B.: 13019802	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030313	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236001	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B100902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019805	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019802-3395310101	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236005	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	1103011	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019801	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030311	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030314	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13108802	11
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	7341703	1
Euro OTC	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030312	4
Galke	Löwenzahnkraut mit Wu...	20531	6
Galke	Löwenzahnkraut mit Wu...	22093	2
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110104	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019803	1
Hedinger	Löwenzahnkraut mit Wu...	10121614	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110131	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B160613	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B120620	19
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611A110104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130314	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	5122013b	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B1104104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B090306	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B-120620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B-131206	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110104	5
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110929	2
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	277597	6
Phönix	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130321	29
Sanacorp	Löwenzahnkraut mit Wu...	13108803	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	10121602	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11217107	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11030311	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	7031305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11371904	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11217109	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	1127102	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	13091305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11371907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11371902	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	1137907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	9011403	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	107063	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363104	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	10024710	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003307	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003311	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363102	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363103	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363107	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12367916	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363109	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363108	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363110	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	13329705	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166502	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	16161308	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	13329702	8
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	16161303	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166504	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14376602	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363106	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003313	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166501	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14376603	1
Galke	Löwenzahnwurzel, gesc...	126302	1
Galke	Löwenzahnwurzel, gesc...	20658	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	1140317	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A120208	6
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A110420	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6101202	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	A120606	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621B170112	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621N130813	6
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A160111	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A120606	15
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A141027	5
noweda	Löwenzahnwurzel, gesc...		1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021707	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134203	12
Caelo	Lungenkraut, geschn.	4331b111205	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029302	25
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134205	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134201	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029306	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021709	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13355801	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Lungenkraut, geschn.	13029304	5
Fagron	Lungenkraut, geschn.	Nachprüfung	1
Galke	Lungenkraut, geschn.	19511	4
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331B111205	1
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331A120813	1
Richter	Lungenkraut, geschn.	P195884	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134202	3
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	14J17-B01	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	12J22-N02	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	11G14-N03	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326211	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326213	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349305	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1227501	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275701	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10051301	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349308	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1225702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275703	3
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704	4
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349302	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349307	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704-3372319032	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	A120312	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	51369	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	53473	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	1511M-01685	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	130849	1
Anzag	Mädesüßkraut, geschn.	10381604	5
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381602	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381601	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188704	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188703	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188803	10
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	4912E-01685	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188801	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188807	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188702	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188805	13
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188806	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	62487517	1
Galke	Mädesüßkraut, geschn.	20358	1
Sanacorp	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	2
Weltecke	Mädesüßkraut, geschn.	67010413	1
Fagron	Magnesiumaspartat-Dih...	17C21-B05-333111	1
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	120802501	1
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304003-01	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	16094004	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345606	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345623	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	5210I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141808	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141806	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354605	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141814	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1512I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354613	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354608	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194707	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1.02.14	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C004	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	16094014	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	17034304	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1108024-01	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141803	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141811	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354615	8
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354610	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354606	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C003-281209	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354609	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354604	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194721	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141817	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354612	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354618	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345624	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194706	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194713-3490312103	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141807	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194702	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194713	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumchlorid-Hexa...	13064223	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	112354615	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11354615	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa...	1204017-01	1
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa...	1112013-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa...	1212013-01	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	11K17-N10	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-N02	9
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12B16-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12D11-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	26061305	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C009-277802	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C011-277803	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C012-277804	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304c004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C001-281211	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	13411207	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	13B14-B01-287292	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12h21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C10	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C002	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1430	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301c009-277802	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C10-277801	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1555	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C003	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1625	1
Phönix/Euro	Magnesiumchlorid-Hexa...	1208025-01	2
stumpf	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301c012-277804	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345609	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194701	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-No2	1
unbekannt	Magnesiumchlorid-Hexa...	unbekannt	1
Anzag	Magnesiumsulfat-Hepta...	204035	1
Anzag 29.04.13 ek: 4,...	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138518	3
Bombastus	Magnesiumsulfat-Hepta...	277424	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	10371111	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369526	13
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	1206019-01	5
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	10104201	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369529	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11194001	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369509	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	90744129	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12119901/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138521	4
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369252	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12336914	5
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13030104	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12336926	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12336915	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13030107	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13183702	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	6012014B	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12c27-n06	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	1213E-01835	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	113695625	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	3512M-01835	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	1303008-01	5
Euro / Jenne	Magnesiumsulfat-Hepta...	1401029-01	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	130300801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1109023-01	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1202017-01	6
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1306015-01	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	170610	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12G24-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12L10-N07	8
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	26251	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	13H05-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12L10-N07	1
fargon	Magnesiumsulfat-Hepta...	12E22-N02	4
Hedinger	Magnesiumsulfat-Hepta...	204036	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Hepta...	204037	2
Noweda / 28.10.13 EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	1211022-01	4
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	31161	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369525	6
Anzag	Maisgriffel, geschn.	274920	1
Aurica/Phönix	Maisgriffel, geschn.	520901387	1
Bahnhof-Apotheke	Maisgriffel, geschn.	20-121018	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	282574	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	285912	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	276776	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	81113a	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325902	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	7
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325904	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325907	4
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325905	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	280363	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280404	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277201	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277202	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277207	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280405	11
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277205	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A081204	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	A110411	1
Richter	Maisgriffel, geschn.	B189316	1
Sana 21.10.14 Ek 3.57	Maisgriffel, geschn.	13381603	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168901	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212711	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168903	10
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168905	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168904	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168908	6
Caelo	Majorankraut, gerebelt	6051302	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168907	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168912	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	27011402	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212707	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168906	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113304	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168909	6
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113303	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168902	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168910	8
Caelo	Majorankraut, gerebelt	9292602	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Majorankraut, gerebelt	14181005	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	22401	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	23241	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A101025	15
Klenk	Majorankraut, gerebelt	A101025	2
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A1311105	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881a101025	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	12345678	1
Noweda	Majorankraut, gerebelt	4881A100929	3
Wolf	Majorankraut, gerebelt	163516	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	B163516	6
Wolf	Majorankraut, gerebelt	P232243	9
HBK Gesundheit	Maltodextrin	1143	3
HBK Gesundheit	Maltodextrin	2343	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	28061203	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	2131B120529	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310001	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310004	4
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310009	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310008	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	20111302	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	14073902	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174213	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290515	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290502	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174207	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	17133	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21454	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21445	1
Gehe	Malvenblätter, geschn.	2131B110420	2
Gehe	Malvenblätter, geschn.	10290512	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B10529	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B130225	4
Klenk	Malvenblätter, geschn.	B130225	1
Sanacorp	Malvenblätter, geschn.	278925	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174217	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310006	1
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	273803	1
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	13267304	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	20061201	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357902	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.	12187502	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13040402	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	18111303	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267302	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351309	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351307	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357904	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351301	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	9311104	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301-3409310112	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501-3414310132	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Malvenblüten, geschn.	12187402	7
Caesar & Loretz GmbH,...	Malvenblüten, geschn.	13267301	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Malvenblüten, geschn.	21119	1
Gehe	Malvenblüten, geschn.	1501B110207	1
Gehe	Malvenblüten, geschn.	1501B120508	6
Klenk	Malvenblüten, geschn.	10357908	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187505	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1910211464	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120427	10
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B-120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	150B111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B100408	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b110207	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308802	2
Caelo	Manna, gepulvert	11003611	1
Caelo	Manna, gepulvert	11071311	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101306	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101312	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001402	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001408	1
Galke	Manna, gepulvert	20669	1
Galke	Manna, gepulvert	19784	1
Noweda	Manna, gepulvert	11170102	1
Anzag ek:8.77EUR 30.08.12	Manna, geschn.	11308904	2
Caelo	Manna, geschn.	11308901	2
Caelo	Manna, geschn.	11308909	2
Caelo	Manna, geschn.	25111301	1
Caelo	Manna, geschn.	11041401	1
Caelo	Manna, geschn.	11061404	1
Caelo	Manna, geschn.	25071403	1
Caelo	Manna, geschn.	28101404	1
Caelo	Manna, geschn.	13041712	1
Caelo	Manna, geschn.	15219010	3
Caelo	Manna, geschn.	15111738	1
Caelo	Manna, geschn.	11308907	2
Caelo	Manna, geschn.	13127003	5
Caelo	Manna, geschn.	11308911	2
Caelo	Manna, geschn.	15219005	1
Caelo	Manna, geschn.	14001303	3
Caelo	Manna, geschn.	14001310	3
Caelo	Manna, geschn.	15219003	3
Caelo	Manna, geschn.	15219008	3
Klenk	Manna, geschn.	5221A110817	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A140210	4
Klenk	Manna, geschn.	5221A150107	2
Klenk	Manna, geschn.	5221A120509	10
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296535	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296193	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	299483	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	269499	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	280304	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278379	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282283	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282034	2
Bombastus	Mariendistelfrüchte	279405	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	277720	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278378	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	284420	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	13122013a	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189116	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270613	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126702	9
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270614	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	27111203	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126703	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189106	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189104	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189105	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189109	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189113	6
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189111	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189115	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	18111301	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	13326202	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	15409204	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12198107	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189107	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189108	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1289112	1
ebert u.jacobi	Mariendistelfrüchte	287527	1
Galke	Mariendistelfrüchte	22187	4
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A090929	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A130219	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A132019	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A110209	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189112	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	10365604	4
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	10315909	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	10315911	4
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	10315907	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	17121204	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	10365601	4
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	1035911	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	18041303	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	intch:318080	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	13130703	2
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	1313702	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	30101306	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	13130701	2
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	13130704	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	10365605	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	62607127	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	13130701-3492411030	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	13386703-3543411013	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge...	13130702	3
Euro OTC	Mariendistelkraut, ge...	3701A-111207	1
Gehe	Mariendistelkraut, ge...	10365602	2
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701B130318	5
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	11041310	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701B111117	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	B110728	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701a111207	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	2011402	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701A100916	2
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	913E-01627	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701A111207	11
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701B120717	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133803	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	2141A120821	2
Caelo	Mateblätter, geschn.	13061202	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133806	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118003	4
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133801	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091710	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133804	7
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118001	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133807	7
Caesar & Loretz GmbH,...	Mateblätter, geschn.	13118002	10
Galke	Mateblätter, geschn.	22365	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A111213	16
Klenk	Mateblätter, geschn.	2131A111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A-111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141a111213	1
Caelo	Meisterwurz wurzelstoc...	12101806	2
Caelo	Meisterwurz wurzelstoc...	12101808	1
Caelo	Meisterwurz wurzelstoc...	13132002	1
Caelo	Meisterwurz wurzelstoc...	13341201	1
Caelo	Meisterwurz wurzelstoc...	1210801	1
Caelo	Meisterwurz wurzelstoc...	12101807	2
Galke	Meisterwurz wurzelstoc...	18411	1
Galke	Meisterwurz wurzelstoc...	23074	1
-	Melissenblätter, gesc...	131146	1
Alfred Galke	Melissenblätter, gesc...	D-NI-1-9516-BC	1
Bahnhof-Apotheke	Melissenblätter, gesc...	17-120917	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	270044	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	271499	2
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	277722	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...		1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	1009	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	CH.111111	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032309	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032307	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032316	3
Caelo	Melissenblätter, gesc...	25021301	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032319	5
Caelo	Melissenblätter, gesc...	19041303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	25061303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13030805	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	14111319	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	24011407	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13214705	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13214720	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	10310919	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032318	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13030803	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	2161a121009	1
galke	Melissenblätter, gesc...	20867	1
Gehe	Melissenblätter, gesc...	12032314	4
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A121206	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A151209	1
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	111207	1
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2807211503	1
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A111207	15
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A110818	1
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	27091201	1
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A120718	11
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A121009	14
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A121009/PN: 1198	1
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A121029	4
Klenk	Melissenblätter, gesc. ...	2161A101216	1
Caelo	Melissenblätter, gesc. ...	13214707	1
Caelo	Melissenblätter, gesc. ...	12032310	1
Bombastus	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292858	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135312	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135311	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	1081801	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	10076407	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	11227507	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171907	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171902	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171914	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17011406	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344819	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266502	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266511	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244705	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244710	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244701	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244717	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244718	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135308	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135307	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135303	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135305	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135301	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	28041725	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135310	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	28061702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135315	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135317	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135324	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135326	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135329	9
Caelo	Methadonhydrochlorid	1613529	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	7091708	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	25111701	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239502	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	1729504	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	2912161	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239506	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135323	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239507	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	23021802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17051801	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239518	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723509	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	3111806	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186608	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	19011913	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	31011901	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132405	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132406	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186607	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	18c01b05350572	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18g02-b02-355992	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18g02-b02355992	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132407	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132416	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135318	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244720	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	20170728/Ma2	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244713	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239510	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186601	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	57 (18132413)	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292860	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1327H051	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266521	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266515	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135327	9
Caelo	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339523	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239512	8
Caelo	Methadonhydrochlorid	58 (18132417)	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135302	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325, 170814MHC	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135332	7
Caelo	Methadonhydrochlorid	172329504	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135328	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	180219MC/17239506	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239503	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186604	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244709	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135330	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	171920-0004	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132412	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15I24-B07-317266	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323184	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171906	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344816	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266505	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266518	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15215501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244704	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244706	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16208016	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132408	4
Dr. Wolff	Methadonhydrochlorid	16F24-B02	1
Ebert-Jacobi	Methadonhydrochlorid	16135306	1
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	14C24-B01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	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	Methadonhydrochlorid	12B21N03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11G11-N02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339521	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20130912-6	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N05	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	1213E-02949	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	9041306	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	171920-0009	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1225H008	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13B06-N02	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	13F17-N02	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091307	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	414022-1-P	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11D07-N09	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13I24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091406	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286907	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1327h051	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292857	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	4031517	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299381	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	29051502	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	8081501	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1437H012	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313031	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24B06286910	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1514H042	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	1608H002	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323185	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329933	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01B04	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329934	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334309	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	16-k01-B04-329937	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339529	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17c24b05334309	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339521	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-339521	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1801h11	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1801h011	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18c01-b05-350572	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18gb02-35599202-	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1409H043	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-313097	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29_B02_309070	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1316H037	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methadonhydrochlorid	15I24-B07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323186	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334311	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-351285	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16f24-b02-323184	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-335711	7
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15W02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	350571	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16k01-b04-329933	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12A05-No2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299382	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309070	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01-B05-350571	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323182	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	170427MH/1608H002	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-329935	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355989	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-326207	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	1718H028	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	12b21-n03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-B02-318420	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329937	2
Gatt-Koller	Methadonhydrochlorid	1801702	1
gehe	Methadonhydrochlorid	16135316	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132403	3
Gehe/Noweda	Methadonhydrochlorid	16135319	2
Hedinger/ Sanacorp	Methadonhydrochlorid	15215505	3
Jenne	Methadonhydrochlorid	15B24-B02	1
Klosterring	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343151	2
L30	Methadonhydrochlorid	67055	17
Fagron	Methadonhydrochlorid	17c24-b05	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171918	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344812	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344807	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344814	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266504	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17C24-B05	2
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	16135304	5
Phönix	Methadonhydrochlorid	16135309	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239504	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24B02323184	2
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12171913	1
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12344806	2
Siegfried Ltd	Methadonhydrochlorid	12B21-N03	1
Siegfried Ltd, Divisi...	Methadonhydrochlorid	15244712	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid		1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	2
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70245	48
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	56(070245)	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70246	1
VDL;87,00EUR;08.09.14	Methadonhydrochlorid	12344821	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238107	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12H28-N06	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	13184801	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12H28-No6	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238109	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12H28_N06	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-N03	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	1989	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13G03N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-No3	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13G03-N011	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-N03	18
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-N03-0161-1030	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12-17-N050109-140	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12D19-N01	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13H28-N03	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	13G03-N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl...	12I17-N05	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	9238104	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	12H28-N06	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	2159	2
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12/17-N05	1
phönix	Methylrosaniliniumchl...	13184811	1
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	1
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	2061508	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224603	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224607	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224614	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339002	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224616	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	16290605	8
Caelo	Midazolamhydrochlorid	11184705	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	17168007	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224605	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339009	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	83600116001	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339015	2
Caelo/ Noweda	Midazolamhydrochlorid	17168006	3
Eurho/Phoenix	Midazolamhydrochlorid	12L17-N10	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	9D27-N01	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	11A31-N01	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	7
Fagron	Midazolamhydrochlorid	400101	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18F19-B02	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14H05-B08-297982	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	17K21-B05-347538	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18F19B02-354857	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	1
JENNE	Midazolamhydrochlorid	17168003	5
PHÖNIX	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05	1
Anzag ek:2,64EUR 16.07.12	Mistelkraut, geschn.	10273417	1
Aurica/Phönix	Mistelkraut, geschn.	6110801	1
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	277432	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29061201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273412	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10081205	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10091201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	23111204	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273418	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273420	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	12011301	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266704	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11021303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266708	8
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266705	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	18031303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266710	7
Caelo	Mistelkraut, geschn.	6061306	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	17061304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	26071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29081302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	28101304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29101302	1
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.	11266714	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266703	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712-3450311162	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266702	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273407	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294004	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	3813E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	4313E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266713	2
Galke	Mistelkraut, geschn.	20328	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	22012	2
Gesundform	Mistelkraut, geschn.	216482	1
Haustee	Mistelkraut, geschn.	57010507	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294005	15
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120507	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A110816	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	1512211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	2901311695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A130307	7
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122	11
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4961A120419	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a130307	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A-120507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a121122	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122-35454110	1
Noweda	Mistelkraut, geschn.	11294001	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266709	9
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712	8
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120419	6
Spangropharm	Mistelkraut, geschn.	10273408	1
Caelo	Molekulardestillierte...	11160012	1
Noweda	Molekulardestillierte...	11160010	1
Berkel AHK	Mönchspfefferfrüchte	14194401	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026309	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016909	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016902	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016908	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274010	10
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274008	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274009	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274014	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193403	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	1513546	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193410	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	14194408	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318702	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318705	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318718	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274002	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193406	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15065105	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026318	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274013	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	3413A-03015	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	80175158	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016905	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193404	1
Gutenberg-Apotheke	Mönchspfefferfrüchte	61765	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N090701	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A110614	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A110614	2
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N150121	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	12274007	3
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274006	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274012	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12318101	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13081310	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238604	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr .2	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr .3	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199711	4
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199709	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	1543904	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238619	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439406	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125208	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439405	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439402	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184602	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	14081701	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184610	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184609	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199707	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184614	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184607	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188603	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	118188607	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	1818866	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184613	6
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188602	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104403	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14055084	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188614	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125206	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199713	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(1)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(2)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199712	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	11A27-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	13D09-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15A12-B04-303137	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15J27_B01_316889	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322087	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10-N04	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	17C24-B03-334287	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312693	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	13H22-N12	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	PH120087	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	1415E-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	2615M-01879	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238617	1
Sanacorp	Morphinhydrochlorid	16184612	2
Sanacorp	Morphinhydrochlorid	18188601	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	1
Synop	Morphinhydrochlorid	15I09-B08	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	5
Caelo	Morphinsulfat	17331510	2
Caelo	Muskatnüsse	12376805	1
Caelo	Muskatnüsse	12376802	2
Caelo	Muskatnuß, gepulvert ...	12102305	2
Galke	Muskatnuß, gepulvert ...	22739	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	A130304	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A120903	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A130304	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A130515	1
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380204	1
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380203	5
Sanacorp	Mutterkraut, geschn.	12380201	2
Caelo	Myrrhe	11276810	1
Caelo	Myrrhe	11276806	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12269901	2
Caelo	Myrrhe	12269907	1
Caelo	Myrrhe	25071404	1
Caelo	Myrrhe	28101401	1
Caelo	Myrrhe	30121413	1
Caelo	Myrrhe	12269913	1
Caelo	Myrrhe	14347509	1
Caelo	Myrrhe	15021410	1
Caelo	Myrrhe	15312606	1
Caelo	Myrrhe	12269904	4
Caelo	Myrrhe	14244602	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12244404	1
Caelo	Myrrhe	12244406	1
Caelo	Myrrhe	11277105	1
Caelo	Myrrhe	13108701	2
Klenk	Myrrhe	3351A121004	1
Klenk	Myrrhe	3351A130902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Myrrhe	3351A160330	3
Klenk	Myrrhe	3351A120514	1
phönix	Myrrhe	15021411	1
phönix	Myrrhe	3351a160330	1
Euro OTC	Natriumalginat	1509036-01	1
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99	1
phönix	Natriumalginat	11509036-02	1
Sigma-Aldrich	Natriumbutyrat	Lot .091M-5302V	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	11254706	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	11254708	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	12239810	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	80136179	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036907	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036909	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036910	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036902	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	12239806	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	80136428	1
Phönix	Natriumcarbonat-Decah...	13036904	2
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	12198510	2
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	12198517	2
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	12198506	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	13D08-N25	1
Euro OTC	Natriumdihydrogenphos...	1305028-01	2
Euro OTC	Natriumdihydrogenphos...	1209004-01	2
Fagron	Natriumdihydrogenphos...	12L05-N05	1
Alliance	Natriumhydrogencarbonat	12324704	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	12G11-N03	7
Anzag/ Hedinger	Natriumhydrogencarbonat	206027	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	11304813	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	8101203	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132204	7
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132219	8
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	1203030-1	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356303	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12324725	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12324708	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356401	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13060117	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186704	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356403	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356407	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234004	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	6011404	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234005	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234007	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234202	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13390520	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234205	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132503	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	15328602	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13101706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	11304802	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	1234702	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12109204	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13060103	8
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	3012Q-01892	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13060120	5
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13390505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186721	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	11304809	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132203	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	1219204	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Natriumhydrogencarbonat	13060102	1
Eu Rho	Natriumhydrogencarbonat	1203030-01	8
Euro OCT	Natriumhydrogencarbonat	1307017-01	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	120303001	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	120800801	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1012011-01	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1109029-01	8
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1012011	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1208008-01	9
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1304017-02	2
euroho/gehe	Natriumhydrogencarbonat	123030-02	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1104013-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1304017-01	5
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	11K25-N05	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	12D11-No2	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	13D29-N09	4
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	11/12-N16	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	11I12-N16	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	12D11-N02	9
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	13G11-N03	2
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	RBA3421100	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	RBA3651200	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	4413I01892	1
Finze	Natriumhydrogencarbonat	Pr.Nr. 4311Q-01892	1
fischer	Natriumhydrogencarbonat	6522101	6
Fischer/VDL	Natriumhydrogencarbonat	6521111	5
Gehe	Natriumhydrogencarbonat	11078315	1
Gehe	Natriumhydrogencarbonat	1203030-02	8
Gehe	Natriumhydrogencarbonat	12k09-N05	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186711	1
Phönix	Natriumhydrogencarbonat	13186705	4
Phönix	Natriumhydrogencarbonat	13390515	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12324702	7
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12109205	6
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	13B18-N03	6
Caelo	Natriumhydroxid Plätz...	15312102	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätz...	11070821	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	12E02-N15	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	13F06-N02	3
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	13k22-no5	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätz...	12368105	1
Alliance healthcare	Natriummonohydrogenph...	12L05-N04	2
Bombastus	Natriummonohydrogenph...	11H04-N06	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	613I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	13D24-N12	2
Fagron	Natriummonohydrogenph...	13H01-B01	1
AHD	Natriummonohydrogenph...	112345013	1
Alliance	Natriummonohydrogenph...	12256606	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	1169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	9302613	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345001	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345004	7
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345007	3
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345013	6
Caelo	Natriummonohydrogenph...	71199028	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345016	7
Caelo	Natriummonohydrogenph...	83002059	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12256602	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169309	3
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169303	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345025	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	AKD7	1
Caesar&lorenz, Anzag	Natriummonohydrogenph...	12256606	3
Fagron	Natriummonohydrogenph...	11K30-N01	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	2111E-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	1513I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	B44888A	1
gebepharma	Natriummonohydrogenph...	20160909-2	1
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT	Natriummonohydrogenph...	Caelo	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109002	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109106	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	10135304	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109109	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	13028103	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11109513	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109108	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	13028001	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	72006059	1
Gehe	Natriummonohydrogenph...	12109001	2
Jenne	Natriummonohydrogenph...	12109003	3
Phönix	Natriummonohydrogenph...	1302800,	1
Phönix	Natriummonohydrogenph...	13028101	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	13028003	1
Caelo	Natriumperborat, wass...	13050801	2
Caelo	Natriumperborat, wass...	13050807	1
Caelo	Natriumperborat, wass...	13050805	1
Aldrich	Natriumpropionat	U02796-056	1
Sigma-Aldrich	Natriumpropionat	SLBK5249V	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11294603	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	18101202	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157001	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11012207	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12256902	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	70706387	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157011	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157007	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157006	3
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157013	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	205026	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157012	18
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	61599506	1
EuRho	Natriumsulfat-Decahyd...	1210005-01	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	121000502	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	1108035-01	3
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	1108035-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	1210005-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	4312I-01920	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	1464	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	2134	1
fargon/Sanacorp	Natriumsulfat-Decahyd...	12H31-N04	1
Gehe	Natriumsulfat-Decahyd...	12257902	6
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157005	13
Hedinger/Phönix	Natriumsulfat-Decahyd...	205025	1
Unisan	Natriumsulfat-Decahyd...	11294605	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11012210	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12257901	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pen...	80426288	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pen...	26041302	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	13092013E	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	12F20-N20	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	12F20-N10	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	3313U-01922	1
Galke	Nelkenwurzkrout, gesc...	20881	1
Kräuter Schulte	Nelkenwurzkrout, gesc...	51737	1
Fagron	Nitrofurantoin	13D10-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	11F07-N06	3
Fagron	Nitrofurantoin	3071403	1
Fagron	Nitrofurantoin	201203080296	1
Fagron	Nitrofurantoin	12F19-N02	1
Fagron	Nitrofurantoin	13A08-N01	1
Fagron	Nitrofurantoin	71/14	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06	2
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	1
Fagron	Nitrofurantoin	2714I-03527	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	2
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-319031	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-317250	2
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-313939	1
Alliance	Odermennigkraut, gesc...	11374004	5
Anzag 05.12.12	Odermennigkraut, gesc...	11374002	3
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325502	2
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325505	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	12382903	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	1137407	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	11374005	2
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	12382901	3
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	3481-A-110324	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	11374006	6
Celo	Odermennigkraut, gesc...	11374003	1
Galke	Odermennigkraut, gesc...	2002	1
Herbasinica	Odermennigkraut, gesc...	11374007	1
Klenk	Odermennigkraut, gesc...	3481C120508	1
Noweda	Odermennigkraut, gesc...	9300106	1
Noweda	Odermennigkraut, gesc...	10325503	2
Sino Phyto	Odermennigkraut, gesc...	12382905	5
Caelo	Ölbaumbblätter	12159805	1
Klenk	Ölbaumbblätter	2211B131025	1
Klenk	Ölbaumbblätter	2211B130425	3
Klenk	Ölbaumbblätter	2211B120417	2
Klenk	Ölbaumbblätter	2211B150818	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	20111207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	31121203	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	2221B121112	16
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	12225702	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	21061304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	28101305	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	12225704	3
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	13258804	3
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	2221A110825	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	11212901	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	2221B12112	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	2221B110718	6
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	B110718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	B121112	3
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	17121304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	13258802	2
VDL	Orthosiphonblätter, g...	2221B101213	1
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	2
Caelo	Pappelknospen	12027506	1
Caelo	Pappelknospen	70864257	1
Klenk	Pappelknospen	3260A120828	1
Caelo	Pappelknospen	12027504	1
an	Passionsblumenkraut, ...	13141212	1
Anzag	Passionsblumenkraut, ...	1207211669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049116	4
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031703	2
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031704	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049108	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	1011A-01669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031701	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031715	7
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031716	3
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031712	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12101301	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141201	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	15085105	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031706	3
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049111	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141202	5
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031710	13
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031705	4
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141205	4
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031714	2
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031717	9
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141203	2
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	4231A120329	2
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	A120329	2
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	4231A-110913	1
Caelo	Petersilienfrüchte	PrüfNr. 2814A-01550	1
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A091120	2
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A09120	1
Caelo	Petersilienkraut, ger...	12376601	2
Caelo	Petersilienkraut, ger...	51978126	1
Caelo	Petersilienkraut, ger...	12376603	2
Caelo	Petersilienkraut, ger...	12376602	2
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	12080309	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	12080304	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	13156003	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	13156005	1
Gahlke	Petersilienwurzel, ge...	20872	1
Gehe	Petersilienwurzel, ge...	6441A110210	3
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A150811	1
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120606	5
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A121024	4
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120283	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	266772	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	275295	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	246514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	272956	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279634	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279214	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	281282	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	281043	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	271499	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	285914	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	276514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	278679	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279914	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	255719	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	282509	1
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...	1132803	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266903	5
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...	13030806	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266904	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	5091307	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030809	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030808	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	8101301	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12032311	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030804	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	161212	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266912	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214706	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	6011403	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214707	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214720	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	14083102	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	14221701	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	14339202	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	268320	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12054149	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030807	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11294401	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214705	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11347609	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	2181A1209-13	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12032319	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13105001	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030808-3401310161	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266908-343431160	1
Caesar & Loretz GmbH	Pfefferminzblätter, g...	11294411	1
Fagron	Pfefferminzblätter, g...	1234567	2
Fagron	Pfefferminzblätter, g...	13030803	3
Fiebig ek:9.84EUR 24.09...	Pfefferminzblätter, g...	2181A110512	5
Galke	Pfefferminzblätter, g...	22218	1
Galke	Pfefferminzblätter, g...	20975	3
Galke	Pfefferminzblätter, g...	22783	3
Gehe	Pfefferminzblätter, g...	2181B130717A	1
Gehe	Pfefferminzblätter, g...	2181B130717B	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266913	9
Hepart AG	Pfefferminzblätter, g...	B-185	5
HiperScan	Pfefferminzblätter, g...		1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1209211505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A-101013	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1001311505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A110207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1913A-01505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121009	6
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2183A120913	2
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A120718	3
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A130320	6
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	216A121029	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121206	14
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	A121009	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A111207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	A130806	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181B130717	10
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	CH.2161B080818	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A130806	7
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A13020	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161B140321	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A151119	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181a120913	3
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	4513E1503	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A07020203	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A-120913	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A100323	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A120913	34
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	4113Q1505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121029	16
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A-121206	1
Kräuter-Schulte	Pfefferminzblätter, g...	56254	1
Noweda	Pfefferminzblätter, g...	2911U-01505	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	273843	2
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A101013	6
Phönix	Pfefferminzblätter, g...	11327808	2
Probe	Pfefferminzblätter, g...	1223456	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	P221379	7
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-120	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B243	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-725	2
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B725	1
Klenk	Pfingstrosenwurzel, g...	B110916	2
Klenk	Pfingstrosenwurzel, g...	6421B120327	1
BLS	Phenobarbital	67056	4
Fagron	Phenobarbital	13G05-N09	1
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	1
Th. Geyer	Phenobarbital	70510	2
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	2
Caelo	Phenol	11163802	1
Caelo	Phenol	11163801	1
Caelo	Phenol	11163809	1
Caelo	Phenol	7061305	1
Caelo	Phenol	12223014	1
Caelo	Phenol	12223020	1
Caelo	Phenol	12223022	1
Caelo	Phenol	12223001	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	11085807	4
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	12287805	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	11085811	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	12379903	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	12287810	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	82433349	1
-	Pomeranzenblüten (Blü...	2011A-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	11049212	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266703	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	11049202	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266608	6
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	2712E-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266609	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	6051301	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266708	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	13067903	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266705	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266614	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	13352701	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266707	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266608	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	13352701-3518411022	1
Hepart AG	Pomeranzenblüten (Blü...	B120822	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü...	1201B120822	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü...	1201B110809	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü...	3613m-01445	1
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	278233	4
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	274240	3
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	12239203	3
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	12067402	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	17111201	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	12067405	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	4312M-01531	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	13049001	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	21101302	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	27011403	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511B110321	2
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	2711B111207	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511B120830	4
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511A110411	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	B120830	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	C130226	3
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511C130226	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	3613M-01531	1
kräuter schulte	Pomeranzenschalen, bi...	51265	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verr...	12D04-N01	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verr...	12L19-N06	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	12105201	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	12105203	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	12150205	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	11334302	1
Klenk	Preiselbeerblätter, g...	2431B101006	2
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	276777	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	273387	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	270500	2
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	278926	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	262175	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10049614	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10049618	2
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10349705	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10349704	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	3712I-02180	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	12186817	3
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	12186705	1
Caesar /Noweda	Queckenwurzelstock, g...	12186813	4
Galke	Queckenwurzelstock, g...	18781	1
Gehe	Queckenwurzelstock, g...	12186704	1
Gehe	Queckenwurzelstock, g...	283061	1
Kräuter Schulte	Queckenwurzelstock, g...	53016	2
-	Quendelkraut, geschn.	131023	1
-	Quendelkraut, geschn.	130685	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11031203	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805	5
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805i.O.	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	4501A120813	2
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086805	3
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374803	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Quendelkraut, geschn.	11374802	1
Finze	Quendelkraut, geschn.	11031204	1
Gehe	Quendelkraut, geschn.	1090413	1
vedono	Quendelkraut, geschn.	11374807	2
Caelo	Rautenkraut, geschn.		1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	9336802	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148804	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148806	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148801	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	11371803	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148803	2
Gehe	Rautenkraut, geschn.	12148802	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A07020601	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A100707	3
Bombastus	Rhabarberwurzel, gepu...	11043806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043819	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	9071201	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043817	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043816	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043826	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	13193106	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	23061402	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043809	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043816	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043825	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043822	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	13193104	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	13193109	1
Fagron	Rhabarberwurzel, gepu...	11043821	1
Hedinger	Rhabarberwurzel, gepu...	13193110	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11265902	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057810	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211903	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057818	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	10071302	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211908	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11321806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	15101301	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	13235201	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	25111305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	14155404	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211904	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211902	3
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	13235205	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057804	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211906	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	13235203	1
Gehe	Rhabarberwurzel, gesc...	13235208	2
Klenk	Rhabarberwurzel, gesc...	6891B111118	1
Klenk	Rhabarberwurzel, gesc...	7761B130514	2
Phoenix	Rhabarberwurzel, gesc...	11057817	3
Phönix	Rhabarberwurzel, gesc...	12211905	3
vedono	Rhabarberwurzel, gesc...	12211907	6
Bombastus	Ringelblumenblüten	268626	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221706	2
Caelo	Ringelblumenblüten	13235503	3
Caelo	Ringelblumenblüten	15291501	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221710	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221705	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221511	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221508	1
Caelo	Ringelblumenblüten	122221707	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221708	3
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3356319071	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3435311151	1
Caelo	Ringelblumenblüten	13235502	3
galke,	Ringelblumenblüten	12028	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	280306	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1250A110511	1
Klenk	Ringelblumenblüten	C120321	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B120312	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130517	1
Wolf	Ringelblumenblüten	23342	1
Anzag	Ringelblumenblüten, g...	12221706	12
Bahnhof-Apotheke	Ringelblumenblüten, g...	17-121106	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	270046	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	253620	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	279632	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	275813	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	275128	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	207294	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	234997	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235502	9
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	295556	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	22061203	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12071201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187612	12
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187610	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	27101201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	19111206	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187611	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	31121202	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	5021305	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221705	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11221407	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221704	11
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	8041302	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	3061301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221707	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	21091301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221710	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	9112013C	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235501	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	9121303	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	18121301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235505	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13410202	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	15040301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	10291904	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221701	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	122221704	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	1187612	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221708	11
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235506	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	AKD1	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	1325502	1
Gehe	Ringelblumenblüten, g...	260205	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B150902	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241N151209	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B160530	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B120419	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	112211448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1240A110418	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	204311448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B130321	5
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	3013E1448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	B130517	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B140211	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B130517	5
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B130927	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B110118	2
Noweda	Ringelblumenblüten, g...	12221709	9
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241C120321	4
Fagron	Ringelblumenblüten, g...	1241B120312	4
Sanacorp	Ringelblumenblüten, g...	12221601	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221502	2
Caelo	Rosenblüten	12380008	2
Galke	Rosenblüten	22641	2
Klenk	Rosenblüten	1561A121016	1
Caelo	Rosenblüten	12380004	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g...	1561A110404	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	10306514	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304901	3
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304906	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304904	4
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11011301	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380001	4
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304912	2
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380008	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	13194403	4
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	10113211	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380007-3357319071	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380004	2
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	13194402	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g...	1561B101210	2
Klenk	Rosenblütenblätter, g...	1561A121016-34023101	1
kräuter schulte	Rosenblütenblätter, g...	47543	1
Richter	Rosenblütenblätter, g...	P236157	1
Akazie	Rosmarinblätter, gesc...	20.09.2015	1
Bahnhof-Apotheke	Rosmarinblätter, gesc...	7-120915	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bomastus-Werke/Phönix	Rosmarinblätter, gesc...	298424	2
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	277128	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	281248	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	270171	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	281843	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193402	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193404	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193408	6
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	5041302	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	IntCh:313060	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	12225902	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128801	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128802	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128806	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128805	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	28051404	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	14082901	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	14159601	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	1415901	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	17352502	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193406	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	15125001	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	15125008	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc...	21390	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc...	19813	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc...	22777	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	301401	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A120224	18
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	A130201	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...		1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	61A131118	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A140910	4
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A130201	29
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A160329	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	112E-01510	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A160905	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A150622	6
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A081117	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261a160329	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A131118	12
Noweda	Rosmarinblätter, gesc...	2261A100916	1
Noweda	Rosmarinblätter, gesc...	15428011	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261a120224	2
Anzag ek:2,50EUR 15.09.12	Roskastanienblätter,...	2551B111013	7
Apotheke Bühlau	Roskastanienblätter,...	100416	1
Caelo	Roskastanienblätter,...	11063503	2
Gehe	Roskastanienblätter,...	2551B131024	1
Klenk	Roskastanienblätter,...	255100903	1
Klenk	Roskastanienblätter,...	N130124	2
Klenk	Roskastanienblätter,...	2551N130124	3
Klenk	Roskastanienblätter,...	2551B081223	1
Galke	Roskastanienblüten, ...	2614	1
Klenk	Roskastanienblüten, ...	1440A110311	3
Richter	Roskastanienblüten, ...	s-09/09	1
Kräuter Schulte	Roter Tee	52029	1
Aurica	Rotkleeblüten	521206331	1
Aurica	Rotkleeblüten	521203442	1
Aurica/Anzag	Rotkleeblüten	521303918	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Rotkleeblüten	23128	2
Klenk	Rotkleeblüten	7470A130311	1
Klenk	Rotkleeblüten	811Q-07163	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A110727	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640a130122	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A130122	15
Kräuter Schulte	Rotkleeblüten	53778	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	1024407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	10244407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	12170605	2
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	15029505	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	11293101	4
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	512U-01473	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	12170603	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, gesc...	1591A110511	13
Klenk	Ruhrkrautblüten, gesc...	1591A-110511	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	12170602	2
VDL	Ruhrkrautblüten, gesc...	10244406	1
C	Ruprechtskraut, geschn.	11147810	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147807	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147804	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	8121203	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147813	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319305	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319304	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147812	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319302	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	A110621	6
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951A110621	7
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B121218	2
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B12118	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06295483	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12B06295483	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	L14050127	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A110608	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A-120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A130320	2
Klenk	Safran (Gewürz)	384a120410	1
Caelo	Safran in Fäden	10184811	2
Caelo	Safran in Fäden	11071310	1
Caelo	Safran in Fäden	15101305	1
Caelo	Safran in Fäden	21011403	1
Caelo	Safran in Fäden	12108311	2
Caelo	Safran in Fäden	10184822	1
Caelo	Safran in Fäden	12108308	2
Fagron	Safran in Fäden	380A120416	1
Klenk	Safran in Fäden	380A130613	1
Anzag ek: 3,06 11.09...	Salbeiblätter, geschn.	2301A120403	38
Aurica	Salbeiblätter, geschn.	521204613	1
Bahnhof-Apotheke	Salbeiblätter, geschn.	3-121018	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	270115	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	271253	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	277512	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	255381	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056109	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22061201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22081203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31081202	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1209211513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056123	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	410211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	111012004	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056125	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347508	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12112101	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22111203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	20121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347511	9
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347509	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12021302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	103311513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370001	17
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15041304	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370006	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	17061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	25061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	312010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	26081301	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370004	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	14111315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	9121302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370015	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	8011420	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13011405	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370017	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266603	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266605	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266606	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266621	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266626	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370013	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	279939	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12380009	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1237003	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	123770010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370011	11
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003-3359319071	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3477312161	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3541411092	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370009	12
Caesar & Loretz GmbH ...	Salbeiblätter, geschn.	11056121	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	11347502	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370002	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370010	16
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370016	8
Finze	Salbeiblätter, geschn.	2301A110204	7
Galke	Salbeiblätter, geschn.	21015	3
gehe 07.12.2013	Salbeiblätter, geschn.	2301/7120403	1
Kenk / Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	2301A130904	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	C120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301a120403	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301c120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12026	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C120126	16
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	2
Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	231C130326	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003	4
Wolf	Salbeiblätter, geschn.	B735	1
Noweda	Salbutamolsulfat	13K12-N02	1
Galke	Sanikelkraut, geschn.	23097	1
Caelo	Sarsaparille, geschn.	13079201	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	6561B111108	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	B111108	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	130546	1
Gahlke	Sauerampferkraut, ges...	21479	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	13289502	2
Kräuter-Schulte	Sauerampferkraut, ges...	55272	1
Caelo	Sauerdornbeeren	11058320	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217103	3
Caelo	Sauerdornbeeren	12217106	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217111	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217113	2
Caelo	Sauerdornbeeren	12217116	1
Caelo	Sauerdornbeeren	16224202	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217107	1
Caelo	Sauerdornbeeren	1221707	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	4
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	10367019	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	12042301	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	10367014	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	12042307	1
Aurica / 11	Schachtelhalmkraut, g...	521302898	1
Bomba/AHD	Schachtelhalmkraut, g...	280449	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	273963	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	275891	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	264100	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	272552	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	265924	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	278107	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	18111304	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	6011401	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	280647	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	268321	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	264101	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	274714	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344309	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076302	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	3091201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076306	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8101201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	17101203	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	20111212	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076303	13
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2658181	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10328901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1288804	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8041301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8051302	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288802	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	6081304	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	311042	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159702	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159706	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13091301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159704	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	9101313	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	30101305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2011408	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344304	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344311	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13350301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13350309	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	15015404	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10328915	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021904	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076307	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288808	8
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	282573	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13200201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375520	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159705-3387310190	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13153702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1359702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159705	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344303	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288809	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159702-3464312101	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344302	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, g...	10375510	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, g...	12288801	16
Euro OTC	Schachtelhalmkraut, g...	3831A130610	5
Finze	Schachtelhalmkraut, g...	11076305	8
Galke	Schachtelhalmkraut, g...	19663	5
Galke	Schachtelhalmkraut, g...	22061	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, g...	10375515	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, g...	11076301	4
Gehe	Schachtelhalmkraut, g...	12288803	13
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A111124	4
Hepart AG	Schachtelhalmkraut, g...	B-695, kbA	1
Hubertus Apotheke	Schachtelhalmkraut, g...	3831C140403	1
KBA Ware	Schachtelhalmkraut, g...	21879	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831a120611	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	2213U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A121018	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120903	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A110922	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120018	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A1230726	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831c131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831C131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A11124	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	4713U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A110601	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120529	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	4413Q1642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120611	10
Noweda	Schachtelhalmkraut, g...	12231401	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120726	18
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344306	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288804	11
Phönix	Schachtelhalmkraut, g...	12288807	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Schachtelhalmkraut, g...	13344307	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375507	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...		2
Wolf	Schachtelhalmkraut, g...	B-695	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, g...	B233885	4
Klenk	Schafgarbenblüten, ge...	4181A121130	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12267702	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363005	5
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	13350507	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12267703	2
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363002	6
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12338306	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	70139427	1
Klenk	Schafgarbenblüten, ge...	A110816	3
Alfred Galke	Schafgarbenkraut, ges...	19861	1
Anzag 12.11.12 ek:3,85	Schafgarbenkraut, ges...	11280513	1
Bahnhof-Apotheke	Schafgarbenkraut, ges...	7-121011	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	274610	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	276498	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	274284	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	15006702	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	275964	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	10101205	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11218404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11280517	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11280511	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11306301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12338304	15
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12338305	7
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	5021302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12379602	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12379603	7
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12338311	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	16041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	H-220313-1	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	13029104	5
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	29071301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	10081301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	13029106	10
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	13029105	4
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	9101311	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	16102013E	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...	13381810	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	13381805	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	14018503	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	1408510	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	15006713	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	15006720	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	15006708	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	13029108	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12336306	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	13029103	12
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11280514	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12338306-3358319071	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	1309106	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11280512	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338303	10
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12379601	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029107-3418310182	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029107-3436311151	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13381806	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	130929105	1
Caesar & Lorenz	Schafgarbenkraut, ges. ...	12379605	3
Caesar & Loretz GmbH, ...	Schafgarbenkraut, ges. ...	11306303	1
Caesar & Loretz GmbH, ...	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338306	3
Fagron	Schafgarbenkraut, ges. ...	3613M-0165	1
Galke	Schafgarbenkraut, ges. ...	21295	2
Galke	Schafgarbenkraut, ges. ...	22048	7
Galke	Schafgarbenkraut, ges. ...	23318	1
Galke	Schafgarbenkraut, ges. ...	23735	1
Gehe	Schafgarbenkraut, ges. ...	1128503	1
Gehe	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181A111122	5
Gehe	Schafgarbenkraut, ges. ...	279023	3
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	15333007	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181A101102	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181A110111	15
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	A130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181A130710	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181B130709	2
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181a11011	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181a130513	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181A121130	12
Noweda	Schafgarbenkraut, ges. ...	12378603	1
Noweda	Schafgarbenkraut, ges. ...	13381804	2
Phagron	Schafgarbenkraut, ges. ...		3
Phönix	Schafgarbenkraut, ges. ...	4181A130513	10
Wolf	Schafgarbenkraut, ges. ...	230010	1
Wolf	Schafgarbenkraut, ges. ...	B230010	9
Caelo	Schlehdornblüten	11206906	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178104	4
Caelo	Schlehdornblüten	12178105	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178102	9
Caelo	Schlehdornblüten	12178103	2
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	1
Klenk	Schlehdornblüten	2612E-01468	1
Caelo	Schlehdornblüten, ger. ...	1150N101109	2
Klenk	Schlehdornblüten, ger. ...	N101109	2
Klenk	Schlehdornblüten, ger. ...	1150n101109	1
Kräuter Schulte	Schlehdornblüten, ger. ...	53233	2
Aurica / 11	Schlüsselblumenblüten	521301234	1
Aurica/Gehe	Schlüsselblumenblüten	521203308	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206810	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206808	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	5021303	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	9021301	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	25091306	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206807	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	1308660	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086608	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13276904	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374404	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	113744044	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374402	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374401	10
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10207104	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206803	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206804	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10072509	1
Galke	Schlüsselblumenblüten	22612	2
Gehe	Schlüsselblumenblüten	11374401	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086605	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B100414	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B110314	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	A111018	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A-100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B110314	7
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	3
Sanacorp	Schlüsselblumenblüten	1541B130808	6
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	3
VDL	Schlüsselblumenblüten	11206806	1
Weltecke / GEHE	Schlüsselblumenblüten	63011112	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	13087005	3
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	10382009	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	10382013	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	12064503	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	10382012	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	12064506	4
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	24011301	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	5010E-02159	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	Int.Ch:318090	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	13087004	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	4021410	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	10382010	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	13067001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	13087001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	71653517	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	13087005-3534411072	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzeln...	13087002	4
Klenk	Schlüsselblumenwurzeln...	6461A100511	1
Klenk	Schlüsselblumenwurzeln...	B130218	3
Noweda	Schlüsselblumenwurzeln...	12064504	4
-	Schöllkraut, geschn.	810I-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	1406111632	1
Caelo	Schöllkraut, geschn.	311092	1
Galke	Schöllkraut, geschn.	20937	3
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A110301	6
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A120611	4
Klenk	Schöllkraut, geschn.	4711E-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A130904	4
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731B100205	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	4
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	9373913	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12115902	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12168804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12168810	3
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	80558228	1
Klenk	Schwarze Johannisbeer...	2251a110204	1
Nachprüfung	Schwarze Johannisbeer...	1003	1
Sanacorp	Schwarze Johannisbeer...	2251A110204	4
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189307	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	14057702	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	13038904	1
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	17196303	4
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A120712	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12009702	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12009706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12208602	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12208601	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350202	16
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350208	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350204	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350210	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350211	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097705	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350209	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097704	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13358302	13
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	25011401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13358304	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	23061401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162810	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293702	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162802	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131102	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214713	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350205	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12208604	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	11276701	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12009703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214714	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131101	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16272704	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097701	11
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097702	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	2015Q-02244	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	17196306	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162807	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14245601	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293701	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293710	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131104	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214703	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051802	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16272703	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16272707	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16333501	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	1633503	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	17196301	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131105	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214706	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162808	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293713	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214708	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350202-3369319012	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097706	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350207	5
Caesar/ Noweda	Schwarze Senfsamen, g...	14293711	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16333503	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	17276404	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	A130422	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A130422	3
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A140923	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A150608	4
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434a150608	1
Noweda/Henry Lamotte	Schwarze Senfsamen, g...	1493708	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193911	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192304	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192306	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192305	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192309	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	15395310	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221110	1
Klenk	Schwarzer Pfeffer	A130415	2
PHOENIX 19.05.2014	Schwarzer Pfeffer	13221105	1
Akazie	Schwarzkümmelsamen	20.09.2015	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121915	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233502	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358901	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358906	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326405	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326406	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359903	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359905	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358903	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	15300401	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115706	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115708	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233507	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13122013b	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115703	2
Chiesi/Phönix	Schwarzkümmelsamen	14359906	2
Hepart AG	Schwarzkümmelsamen	20720, kbA	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358902	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358904	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A120703	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	A120703	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	1
Spinnrad	Schwarzkümmelsamen	11931059	1
Spinnrad/Phoenix	Schwarzkümmelsamen	613310592	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen		1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	20720	8
Wolf	Schwarzkümmelsamen	B-471	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	207204	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L310F141b	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F1713	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F171b	3
5N Plus Lübeck GmbH/ ...	Schweres basisches Bi...	12146908	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146902	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146911	3
Caelo	Schweres basisches Bi...	4513M-01186	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146913	2
Caelo	Schweres basisches Bi...	M468105	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146903	4
Caelo	Schweres basisches Bi...	10013208	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	10F09-N13	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	10013213	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	11052805	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	11052809	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Schweres basisches Bi...	12145701	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	1309211186	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	12C08-N06	3
Fagron	Schweres basisches Bi...	12D26-N03	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	1001311186	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	13C15-N05	3
Fagron	Schweres basisches Bi...	13H28-B04-291385	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	11D28-N16	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	13B25-N02	3
Fagron	Schweres basisches Bi...	11/13-N01	1
Merck	Schweres basisches Bi...	75419201	1
Noweda	Schweres basisches Bi...	13/01-N02	1
Purren Apotheke	Schweres basisches Bi...	11H31-N06	1
Sanacorp	Schweres basisches Bi...	12146909	2
Caelo	Schweres basisches Ma...	2091303	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	13123505	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	13123502	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	7011404	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	13123504	2
Caelo	Schweres basisches Ma...	12135404	1
Euro OTC	Schweres basisches Ma...	1305024-01	1
Fagron	Schweres basisches Ma...	12F20-N04	1
Euro OTC	Schweres basisches Ma...	1211005-01	4
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1205012-01	1
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1012033-01	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge...	54524	2
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge...	54977	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge...	54500	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319105	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319107	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270009	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270012	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319108	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	7254a110823	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375701	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375705	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375706	2
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375704	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375705	4
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	13224804	3
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	13224801	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375702	1
Klenk	Senfsamen, weiß, gepu...	7254A141202	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	11114409	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv...	11193307	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv...	17223202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sennesblätter, gepulv. . .	14347606	1
Klenk	Sennesblätter, gepulv. . .	2331B150903	1
Bomba/AHD	Sennesblätter, geschn.	280008	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280448	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273547	3
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	278109	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273474	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280581	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277304	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	806211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277305	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277316	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18071201	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2909211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	711211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1273103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273107	9
Caelo	Sennesblätter, geschn.	103311514	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273105	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1803311514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11041009	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273114	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2231B13014	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2413Q01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	9071302	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12276111	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	313082	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5091306	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136703	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316703	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	15101303	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	111113a	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	21011401	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12369903	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14183805	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306310	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306311	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306324	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273115	11
Caelo	Sennesblätter, geschn.	10126502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273111	10
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273118	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3813E1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	4113Q1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5013U01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	131316701	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2331B120521	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	514R1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273104	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115503	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273113	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273119	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136704	13
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705-3489312103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136706	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316706	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277303	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277308	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277314	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	12273103	11
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	13136708	7
Caesar&Loretz GmbH D-...	Sennesblätter, geschn.	12115504	4
Cealo	Sennesblätter, geschn.	12273116	15
Fagron	Sennesblätter, geschn.	314Q1514	1
Galke	Sennesblätter, geschn.	21778	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705	3
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A100525	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120403	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B150903	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B110907	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C120614	8
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B130214	5
Klenk	Sennesblätter, geschn.	B130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C130326	16
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331c130326	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A110207	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136718	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136724	1
Phönix 10.01.2014	Sennesblätter, geschn.	13136707	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273120	3
Sanacorp	Sennesblätter, geschn.	13136701	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277307	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277301	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115501	5
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273101	4
Kräuter Schulte	Silberwurzkrout, gesc...	38970	1
Klenk	Sonnenblumenblüten, g...	1711I-07036	1
Klenk	Sonnenblumenblüten, g...	1701B091013	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13193302	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13193308	1
Galke	Spargelwurzelstock, g...	20178	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13071002	1
Klenk	Spargelwurzelstock, g...	6151B100332	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113007	6
Bahnhof-Apotheke	Spitzwegerichblätter,...	7-121011	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	276453	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	275479	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113008	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	23121304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315707	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	8061208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	17071201	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315715	9
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315712	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15101204	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315711	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	20111208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225802	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	19121202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225804	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362902	7
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	22021302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	2031302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362906	7
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25041301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113001	8
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	11061304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	28061301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25091305	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1362903	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	16101304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113005	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15111302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	20111304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10011402	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113010	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	4021411	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410603	3
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410601	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410612	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	14199202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096308	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13232401	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315705	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1313007	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315714	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10328702	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225803	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362903-3388311070	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113004-3488312172	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113006	6
Caesar & Loretz GmbH,...	Spitzwegerichblätter,...	12362903	32
Caesar & Loretz GmbH,...	Spitzwegerichblätter,...	13113004	12
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362907	1
Galke	Spitzwegerichblätter,...	20259	1
Galke	Spitzwegerichblätter,...	21598	1
Gehe	Spitzwegerichblätter,...	1080413	1
Hepart AG	Spitzwegerichblätter,...	20832	5
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A130115	6
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A-110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	A110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A130716	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4281N111121	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A111125	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A100615	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A110816	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	427A111125	1
Phoenix	Spitzwegerichblätter,...	4271A11016	1
Sanacorp	Spitzwegerichblätter,...	263401	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362901	1
-	Steinkleekraut, geschn.	811Q-01664	1
Anzag ek:3,13EUR 15.09.12	Steinkleekraut, geschn.	11307605	4
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	8061204	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	19071201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	24081202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307606	6
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307601	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12231703	3
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289202	8
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307607	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	122891202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289203	5
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25091301	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	22111303	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289206	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289207	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12231701	3
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	107063	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289205	4
Gehe	Steinklee Kraut, geschn.	110324	1
Klenk	Steinklee Kraut, geschn.	4151A110324	8
Klenk	Steinklee Kraut, geschn.	4151A120912	1
Klenk	Steinklee Kraut, geschn.	A110324	6
Phönix	Steinklee Kraut, geschn.	1237903	1
Caelo	Sternanis	10169101	1
Caelo	Sternanis	10376403	2
Caelo	Sternanis	11314104	1
Caelo	Sternanis	12226211	1
Caelo	Sternanis	10376405	1
Caelo	Sternanis	11314103	1
Klenk	Sternanis	2690A101026	1
Klenk	Sternanis	2690A111013	3
Klenk	Sternanis	2696B111109	1
Klenk	Sternanis	B111109	1
Klenk	Sternanis	2690A120809	1
Klenk	Sternanis	2690A130903	2
Caelo	Sternanis, geschn.	16253201	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	276259	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	280890	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	274237	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	272832	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	278106	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	279314	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	282661	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	278106	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	220232	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291007	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	13091205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291009	3
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	17101205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	5021304	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	15021301	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	11216103	2
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189203	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	14061311	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	7101303	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382806	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204	10
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204-3458312120	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	1289203	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189203	5
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382802	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204-3463312101	1
Fagron	Stiefmütterchenkraut,...		1
Gehe	Stiefmütterchenkraut,...	11216103	3
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A110303	2
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	B130715	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681B130715	5
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A-120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A120806	15
Nachprüfung	Stiefmütterchenkraut,...	10291007	1
Sanacorp	Stiefmütterchenkraut,...	12221-01694	1
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	13040402	1
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	13040401	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	10244507	1
Caelo	Sulfamerazin	10218401	1
Fagron	Sulfanilamide	11L01-No8	1
Fagron	Süßer Fenchel	2870A130304	3
Fargron/Noweda	Süßer Fenchel	2870A150810	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A140528	2
Klenk	Süßer Fenchel	2870130304A	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A131002	1
Bahnhof-Apotheke	Süßholzwurzel, geschält	17-121112	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	268001	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	270192	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	6381A111004	14
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1135904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	4
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	10011301	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351913	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351910	2
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	638a120806	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104503	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104504	4
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	18121302	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1351911	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13194101	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Süßholzwurzel, geschält	11034014	1
Galke	Süßholzwurzel, geschält	23538	1
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	268835	1
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	270853	3
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	1250213	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227112	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a111004	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A121126	27
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130426	21
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130426	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130820	3
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130820	4
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A140109	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130425	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A110531	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	638A130820	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a121126	1
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	70226/1	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120806	3
Phoenix	Süßholzwurzel, geschält	6381A120611	12
Sanacorp	Süßholzwurzel, geschält	11351906	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	277004	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351905	3
aurica/phoenix	Süßholzwurzel, ungesch...	521206925	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	2901312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	903312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	279409	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	5091305	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	285185	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	286584	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	278377	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	274921	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	3713Q2151	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch...	13037904	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch...	10110912	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch...	12267103	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch...	13037902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.		1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	12267104	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungesch.	277004	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungesch.	283316	1
Gehe	Süßholzwurzel, ungesch.	284243	2
Klenk	Süßholzwurzel, ungesch.	6391A080905	4
Klenk	Süßholzwurzel, ungesch.	6391A110421	4
Klenk	Süßholzwurzel, ungesch.	6390A101020	1
PHOENIX am 27.12.2013	Süßholzwurzel, ungesch.	281844	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch.	276468	6
Phönix	Süßholzwurzel, ungesch.	276425	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381818	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326703	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381817	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326707	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A121204	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A101206	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A110714	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326701	1
Caelo	Talkum	11318324	4
Caelo	Talkum	28121201	1
Caelo	Talkum	11164313	1
Caelo	Talkum	11164306	1
Caelo	Talkum	12267401	4
Caelo	Talkum	9218303	1
Caelo	Talkum	12267412	7
Caelo	Talkum	11318312	2
Caelo	Talkum	15061301	1
Caelo	Talkum	13146301	1
Caelo	Talkum	13146308	6
Caelo	Talkum	13146307	3
Caelo	Talkum	13146312	4
Caelo	Talkum	2011406	1
Caelo	Talkum	13146316	3
Caelo	Talkum	13146315	1
Caelo	Talkum	12267424	5
Caelo	Talkum	12267423	3
Caelo	Talkum	11318311	3
Caelo	Talkum	11318335	4
Caelo	Talkum	13146302	8
Caelo	Talkum	11318301	1
EuRho	Talkum	1105024-02	1
Euro OTC	Talkum	1205046-01	2
Euro OTC	Talkum	1305022-01	7
Euro OTC	Talkum	1210052-01	4
Euro OTC	Talkum	1305022-02	1
Phönix	Talkum	10148805Retest	1
Caelo	Tang, geschn.	11351109	1
Caelo	Tang, geschn.	14071502	1
Caelo	Tang, geschn.	11352209	1
Klenk	Tang, geschn.	1051A110920	1
Caelo	Tang, geschn.	280172	4
Sanacorp	Tang, geschn.	11351105	1
Caelo	Taubnesselblüten	10081206	1
Caelo	Taubnesselblüten	12152402	2
Caelo	Taubnesselblüten	11371610	5
Caelo	Taubnesselblüten	11371609	3
Caelo	Taubnesselblüten	2101301	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371613	2
Caelo	Taubnesselblüten	15299101	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taubnesselblüten	52470437	1
Galke	Taubnesselblüten	21691	4
Galke	Taubnesselblüten	22704	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A120111	4
Caelo	Taubnesselblüten	11371611	2
Caelo	Taubnesselblüten	12275802	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080103	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371702	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371706	3
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371709	2
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371711	2
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371705	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371712	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371703	1
Galke	Taubnesselkraut mit B...	22253	2
Galke	Taubnesselkraut mit B...	19706	1
Bombastus	Tausendgüldenkraut, g...	277598	3
Aurica/Phönix	Tausendgüldenkraut, g...	520702152	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268608	10
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097605	2
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097609	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	10104012	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	8021302	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268606	13
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	15224102	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12379601	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097602	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	3711B120628	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268601	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268605	4
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268602	19
Finze	Tausendgüldenkraut, g...	11097610	1
Galke	Tausendgüldenkraut, g...	9721	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	3711B111216	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	B120628	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	3711B-111216	1
Phoenix	Tausendgüldenkraut, g...	11097612	9
Phönix	Tausendgüldenkraut, g...	11093612	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031810	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031809	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031811	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	6331B110426	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031803	1
Galke	Teufelskrallenwurzel	20282	2
Galke	Teufelskrallenwurzel	21018	2
Gehe	Teufelskrallenwurzel	1114005	1
Klenk	Teufelskrallenwurzel	10111204	1
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B130129	5
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B120508	3
Caelo	Theriak, gepulvert	12289301	4
Caelo	Theriak, gepulvert	11082413	1
Caelo	Theriak, gepulvert	2021301	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15101307	1
Caelo	Theriak, gepulvert	412091-2P	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289312	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407304	2
Caelo	Theriak, gepulvert	15026401	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11081515	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312501	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theriak, gepulvert	1531501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312511	1
Caelo	Theriak, gepulvert	14156501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	8
Caelo	Theriak, gepulvert	12189404	2
Caelo	Theriak, gepulvert	12289305	2
Caelo	Theriak, gepulvert	15312508	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289306	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312504	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189401	1
Caesar/Noweda	Theriak, gepulvert	12289309	1
Klenk	Theriak, gepulvert	12189403	1
Caelo	Thiomersal	10296413	1
Caelo	Thiomersal	21051507	1
Caesar & Loretz GmbH	Thiomersal	12275218	1
Fagron	Thiomersal	12F19-N11	1
Fagron	Thiomersal	12 17-N02	1
Fagron	Thiomersal	12J17-N02	1
Aurica	Thymian, gerebelt	521207003	1
Bahnhof-Apotheke	Thymian, gerebelt	17-121112	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	277996	2
Bombastus	Thymian, gerebelt	277466	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	243485	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365807	2
Caelo	Thymian, gerebelt	10365816	1
Caelo	Thymian, gerebelt	8061206	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	4
Caelo	Thymian, gerebelt	15101201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	12111201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345007	5
Caelo	Thymian, gerebelt	21121204	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345010	6
Caelo	Thymian, gerebelt	29011303	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	22021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	23021304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	26021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4041301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345014	12
Caelo	Thymian, gerebelt	25041302	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345013	9
Caelo	Thymian, gerebelt	1134514	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13081301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25091304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29101301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11121306	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13011402	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048308	2
Caelo	Thymian, gerebelt	16011401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4021512	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048314	1
Caelo	Thymian, gerebelt	14119001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15104401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345002	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345006	3
Caelo	Thymian, gerebelt	13048302	2
Caelo	Thymian, gerebelt	13048301	14
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymian, gerebelt	10365815	2
Caelo	Thymian, gerebelt	11345011	12
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309-3475312161	1
Euro OTC	Thymian, gerebelt	4622A130109	74
Galke	Thymian, gerebelt	19386	2
Galke	Thymian, gerebelt	28719	1
Galke	Thymian, gerebelt	20719	2
Galke	Thymian, gerebelt	1833	1
Gehe	Thymian, gerebelt	4622A110120	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A110728	25
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A120111	35
Hepart AG	Thymian, gerebelt	A130109	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a110728	1
Klenk	Thymian, gerebelt	1910211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a130109	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A141203	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622B110519	1
Klenk	Thymian, gerebelt	2103311688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	A130910	3
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130910	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A-120111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a120111	3
Noweda	Thymian, gerebelt	521303908	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	273909	3
Caelo	Thymian, gerebelt		1
Weltecke	Thymian, gerebelt	67101212	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. ...	12267609	3
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	11003013	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	122676707	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267606	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267602	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267610	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267608	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267007	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267201	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267605	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	11003012	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	11003014	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267601	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267603	1
Klenk	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	1041B120327	2
Caelo	Tonkabohnen	1078C	1
Caelo	Tonkabohnen	12145101	2
Caelo	Tonkabohnen	12144101	1
Caelo	Tonkabohnen	20111312	1
Noweda	Tonkabohnen	1040A111026	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102010	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040704	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	10081203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	2512A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040717	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216802	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040707	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	411082-2-P	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	30011405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tormentillwurzelstock	25022014A	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008005	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15085501	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178206	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008001	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	15364302	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	4753268	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040708	9
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040713	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	1914A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14140001	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178202	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216803	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216805	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008002	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216801	4
Caelo/Gehe	Tormentillwurzelstock	14140006	3
Galke	Tormentillwurzelstock	21091	1
Galke	Tormentillwurzelstock	21744	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B131029	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	2
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B150825	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B140227	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B111013	10
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914b120112	1
kräuter schulte	Tormentillwurzelstock	51952	1
Noweda10.02.2017	Tormentillwurzelstock	15364313	1
phönix	Tormentillwurzelstock	15364343	1
Phönix	Tormentillwurzelstock	15364302	1
Richter	Tormentillwurzelstock	P209904	1
Sanacorp	Tormentillwurzelstock	12040712	3
AHD	Tragant, gepulvert	15379906	3
Caelo	Tragant, gepulvert	8081201	1
Caelo	Tragant, gepulvert	9081202	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15121203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	11128905	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14011302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285403	4
Caelo	Tragant, gepulvert	1228503	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15041302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095208	3
Caelo	Tragant, gepulvert	20111305	1
Caelo	Tragant, gepulvert	7021402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277802	4
Caelo	Tragant, gepulvert	14162205	7
Caelo	Tragant, gepulvert	15085607	1
Caelo	Tragant, gepulvert	153799	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	2
Caelo	Tragant, gepulvert	14162207	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204701	4
Caelo	Tragant, gepulvert	15085606	6
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	3
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108806	1
Caelo	Tragant, gepulvert	1327802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tragant, gepulvert	12285408	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110807	2
Caelo	Tragant, gepulvert	16350004	1
Fagron	Tragant, gepulvert	13204705	5
JENNE	Tragant, gepulvert	16110801	1
Noweda	Tragant, gepulvert	14162207	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	4
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12107-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	11G14-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	13F21-N01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12F21-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	14F17-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	13A15-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	13F20-N010113/150	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12107-N04022/359	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12I07-No4	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12G23-N06	2
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12I07-N04	1
Fagron/17.07.2013/Now...	Triamcinolonacetonid ...	12I07-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12A05-N07	3
Fagron	Triamcinolonacetonid ...	12E23-N01	2
Caelo	Tricalciumphosphat	1056303	1
EuRho	Tricalciumphosphat	13031203	1
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	3
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1304025-01	2
Fagron	Tricalciumphosphat	12I13-N03	1
Anzag	Trichloressigsäure	12135204	2
Apomix	Trichloressigsäure	12G04-M11	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135201	1
Caelo	Trichloressigsäure	12g04m11	1
Caelo	Trichloressigsäure	11294318	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135203	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135210	2
Caelo	Trichloressigsäure	6091306	1
Caelo	Trichloressigsäure	14101711	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056203	3
Caelo	Trichloressigsäure	12135207	5
Caelo	Trichloressigsäure	13056212	1
Caelo	Trichloressigsäure	10379401	1
Caelo	Trichloressigsäure	10130802	1
Fagron	Trichloressigsäure	13B19-M04	1
Fagron	Trichloressigsäure	13H22-M04	1
Merck	Trichloressigsäure	12821	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056213	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056209	1
Caelo	Trockenperlen Caelo o...	11005811	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347204	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	12287902	2
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347203	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841a120413	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841A1101120	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124008	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038701	4
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.	11124007-3284310662	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026704	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Veilchenwurzel	11026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113401	2
Caelo	Veilchenwurzel	1026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113404	1
Fagron	Veilchenwurzel	11026705	3
Galke	Veilchenwurzel	21303	1
Klenk	Veilchenwurzel	B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	6831B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	B130102	1
Sanacorp	Veilchenwurzel	11026701	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113402	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	4301A100126	2
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	8111202	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12295702	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12295704	4
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	4312M-01674	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368904	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	14079304	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368903	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	7102427	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368906	3
Finze	Vogelknöterichkraut, ...	10237202	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, ...	4301A120912	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, ...	4301A121120	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368902	5
-	Vogelmierenkraut, ges...	2011A-01686	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040501	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040503	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13254403	2
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13254401	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	4551B130902	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	14212411	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040502-3283310662	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040502	2
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13254404	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040504	1
Klenk	Vogelmierenkraut, ges...	4551b110222	1
Klenk	Vogelmierenkraut, ges...	4551B090528	1
Aurica / 11	Wacholderbeeren	521301390	1
Aurica/Phönix	Wacholderbeeren	521006043	1
Caelo	Wacholderbeeren	12028610	1
Caelo	Wacholderbeeren	12330505	2
Klenk	Wacholderbeeren	2890A101201	5
Klenk	Wacholderbeeren	2890A120709	13
Klenk	Wacholderbeeren	A120709	3
Klenk	Wacholderbeeren	2890a101201	3
Klenk	Wacholderbeeren	2890a120709	1
Klenk	Wacholderbeeren	2890A130513	2
Phoenix	Wacholderbeeren		1
Phönix	Wacholderbeeren	13020903	1
Sanacorp	Wacholderbeeren	12330509	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers...	13031302	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers...	14149502	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers...	13367302	1
Gehe	Wacholderbeeren, zers...	13020903	1
Gehe am 27.03.2014	Wacholderbeeren, zers...	2890A130513	1
Klenk	Wacholderbeeren, zers...	2896B121016	7
Anzag	Waldmeisterkraut, ges...	12103504	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	10375802	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	4409M-01621	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	52236077	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	10375812	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	18031304	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103508	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103510	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103513	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103509	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103514	1
Gahlke	Waldmeisterkraut, ges...	22100	1
Klenk	Waldmeisterkraut, ges...	3601B090114	1
Klenk	Waldmeisterkraut, ges...	B090114	3
Klenk	Waldmeisterkraut, ges...	3601B140321	1
Kräuter-Schulte	Waldmeisterkraut, ges...	52878	1
ANZAG	Walnussblätter, geschn.	12124603	15
Anzag ek: 4,58EUR 25.09...	Walnussblätter, geschn.	2111A120123	9
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103010	5
ApoFit/Noweda	Walnussblätter, geschn.	271137	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	10050416	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103003	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103004	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103008	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3051301	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1214603	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103001	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124602	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	25041404	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064903	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064906	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	8071502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126004	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126003	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124601	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3712Q-01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603-341930192	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1414Q01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064909	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064910	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064902	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	4713U01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	414Q1499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124605	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064904	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126008	5
Galke	Walnussblätter, geschn.	21061	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	10050412	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	2111B151028	2
Hepart AG	Walnussblätter, geschn.	A120123	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103009	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A110816	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	F-280513-1	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	A130410	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A131029	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A130410	4
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A-120123	1
noweda	Walnussblätter, geschn.		1
Bombastus	Walnusschalen, geschn.	711B1206130	1
Caelo	Walnusschalen, geschn.	11016604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325606	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325605	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016605	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325603	1
Fiebig 16.11.12 ek:2,35	Walnussschalen, geschn.	711B111020	5
Gehe	Walnussschalen, geschn.	711B110128	3
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120613	3
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B080806	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711b120613	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120906	2
-	Wegwartekraut, geschn.	4411I-01634	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034302	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	14031315	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354304	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354306	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369102	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034301	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A080902	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120307	7
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751a120307	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751c120614	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A-100118	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	4510I-01634	1
Sanacorp	Wegwartekraut, geschn.	12369101	6
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	66221A101202	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221A101202	4
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374501	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	3
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374506	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221As101202	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11081803	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374510	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	91338319	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A090311	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221N130201	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	A130304	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A130304	1
Bomba/AHD	Weidenrinde, geschn.	280362	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	261615	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277005	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	278458	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277847	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	288869	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	251385	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	292710	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	282270	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	281533	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	161594	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073210	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073201	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185201	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	21011302	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185206	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073208	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	2185206	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185208	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weidenrinde, geschn.	9071301	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180702	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185207	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180701	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705-3530411072	1
Galke	Weidenrinde, geschn.	20338	1
Klenk	Weidenrinde, geschn.	811B100910	3
Klenk	Weidenrinde, geschn.	B100910	6
Noweda	Weidenrinde, geschn.	4609A-01305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12064506	1
Bahnhof-Apotheke	Weidenröschenkraut, k...	17-121107	1
Bombastus	Weidenröschenkraut, k...	281846	2
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	7071201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	9378908	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	29121201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	2412E-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	1031301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	18031305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	28031318	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12041301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	21061307	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13071301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326107	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	2081305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	412041	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	16081302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	16081304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	15101302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13200203	7
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	31101303	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	15011411	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13355906	2
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	14267909	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326104	5
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13200201	3
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13200202-3481312102	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326108	14
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12117701-3371319012	1
Galke	Weidenröschenkraut, k...	47502	1
Galke	Weidenröschenkraut, k...	22347	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C2120321	1
Hepart AG	Weidenröschenkraut, k...	10326110	2
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	C120321	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	A120418	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721B130528	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721A101010	2
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C120321	10
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721A120418	11
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C110701	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C130618	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721A120903	7
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	2512U-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12117701	8
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	11347318	2
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	11347311	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	13104702	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	11347316	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	13200203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349213	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120008	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112809	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	4614M-02030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140810	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140809	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140805	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140804	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120006	3
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112807	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	14107803	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120012-3421310191	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803-3494411030	1
Fagron	Weihrauch-Granulat		1
Gahlke	Weihrauch-Granulat	21949	1
vedono	Weihrauch-Granulat	12120009	5
vedono	Weihrauch-Granulat	12120012	1
an	Weißdornblätter mit B...	1971A130930	2
Bahnhof-Apotheke	Weißdornblätter mit B...	7-121011	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	264044	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	267551	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	272881	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	267000	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	273287	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	278756	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	10273512	2
Caelo	Weißdornblätter mit B...	10273515	6
Caelo	Weißdornblätter mit B...	11366001	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	11068206	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225104	12
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1222514	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225108	7
Caelo	Weißdornblätter mit B...	IntCh:313082	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225107	5
Caelo	Weißdornblätter mit B...	13276703	3
Caelo	Weißdornblätter mit B...	15188802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1518802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	16025802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	2225104	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	109076	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1225107	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225207	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	52467476	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1221707	1
Galke	Weißdornblätter mit B...	21126	3
Gehe	Weißdornblätter mit B...	1351B111207	2
Kenk / Phoenix	Weißdornblätter mit B...	1971A130307	6
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A110620	5
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120215	3
Klenk	Weißdornblätter mit B...	14101301	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	28101307	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	20121302	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	A130307	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971a120813	2
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1972A120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120813	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120727	13
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971a120215	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120813-34103101	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A130307-3447	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A130307-35014110	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	275310	2
vedono	Weißdornblätter mit B...	12225103	4
Alliance	Weißdornblüten	13010403	1
Caelo	Weißdornblüten	13010403	4
Caelo	Weißdornblüten	7121201	1
Caelo	Weißdornblüten	11068208	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	2
Caelo	Weißdornblüten	11068209	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	3
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	21051301	1
Caelo	Weißdornblüten	25101301	1
Caelo	Weißdornblüten	13253303	1
Caelo	Weißdornblüten	11068206	1
Caelo	Weißdornblüten	13253304	1
Caelo	Weißdornblüten	1351B130819	3
Caesar & Loretz GmbH	Weißdornblüten	11068206	3
Hepart AG	Weißdornblüten	13010401	1
Klenk	Weißdornblüten	1351B111207	4
Klenk	Weißdornblüten	B1112107	1
Caelo	Weißdornfrüchte	11278202	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326308	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13101402	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326306	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13367203	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326307	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B110818	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B121203	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326304	1
Caelo	Weißer Ton	11041610	1
Caelo	Weißer Ton	11350106	2
Caelo	Weißer Ton	11350115	1
Caelo	Weißer Ton	10176518	1
Caelo	Weißer Ton	11350124	4
Caelo	Weißer Ton	11350107	1
Caelo	Weißer Ton	82043269	1
Caelo	Weißer Ton	13041803	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	2
Caelo	Weißer Ton	13041801	2
Caelo	Weißer Ton	13041834	1
Caelo	Weißer Ton	11350107	5
Caelo	Weißer Ton	13041803	1
Caelo	Weißer Ton	11350125	4
Caelo	Weißer Ton	13041835	1
Caelo	Weißer Ton	63033516	1
Klenk	Weißer Ton	424A100819	2
Klenk	Weißer Ton	45131I01190	1
Klenk	Weißer Ton	424A130507	4
Klenk	Weißer Ton	424A130507	2
Bahnhof-Apotheke	Wermutkraut, geschn.	17-121107	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	281000	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	265417	2
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	221868	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285802	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285810	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wermutkraut, geschn.	6101203	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	20
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7031301	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355807	10
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174401	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7011401	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381902	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381905	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	15408304	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285805	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355804	8
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355802	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355805	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355808	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285803	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	272957	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	277513	1
Galke	Wermutkraut, geschn.	21330	1
Gehe	Wermutkraut, geschn.	11285811	1
Gehe	Wermutkraut, geschn.	13381901	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A121130	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A110324	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	A110324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A1100324	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174402	1
Phoenix	Wermutkraut, geschn.	12103003	8
Phönix	Wermutkraut, geschn.	12355806	7
Sanacorp	Wermutkraut, geschn.	12103002	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355803	27
Caelo	Wundkleeblüten, grob ...	13104301	2
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374304	1
Caelo	Ysopkraut, geschn.	13143902	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Ysopkraut, geschn.	11374301	1
Galke	Ysopkraut, geschn.	20939	1
Phönix	Ysopkraut, geschn.	11374306	1
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	11374303	2
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	13336101	7
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242806	2
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242815	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242818	1
Akazie	Zimtrinde, geschn.	20.09.2015	1
Akazien-Apo	Zimtrinde, geschn.	Test	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357909	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357912	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	3
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309908	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	25111307	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309909	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304401	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304415	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304402	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304409	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304407	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151905	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16061702	1
Fargon / Gehe	Zimtrinde, geschn.	15104201	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151902	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A101018	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A130927	1
siehe Protokoll	Zimtrinde, geschn.	sieheProtokoll	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zimtrinde, Stangen	12148904	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	B121016	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	610A101018	1
Phönix	Zimtrinde, Stangen	610A130927	1
Sanacorp	Zimtrinde, Stangen	13231601	1
Ichtyol/Phönix	Zinkorotat-Dihydrat	12B02-N02	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095601	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	81554199	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095621	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257802	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257809	2
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257816	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	4012Q-02798	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257818	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1105002-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1309011_0	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-02	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-2	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149703	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13341301	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301509	2
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301501	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A130708	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A130907	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A120906	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149701	4
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301503	1
Wolf	Zitronengras, geschn.	B654	1
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217402	1
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217401	1
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217404	1
Galke	Zitronenschalen, gesc...	22975	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	621A130221	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	621A091016	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	B130521	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	A130221	3
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	13037702	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	12137505	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	12137507	3
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	10018208	1
Klenk	Zitronenverbenenblätt...	2411B110408	2
Wolf	Zitronenverbenenblätt...	E-587	1
Wolf	Zitronenverbenenblätt...	B-312	1
Wolf	Zitronenverbenenblätt...	23635	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12007504	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13165501	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13165504	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	15277101	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	15352606	1
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge...	12007505	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	11091603	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13010104	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	25111304	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12125301	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13010102	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12125304	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge...	6941B121025	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge...	6941B110329	2
Noweda	Zitwerwurzelstock, ge...	11091605	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	111091607	1
vedono	Zitwerwurzelstock, ge...	13010106	3

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

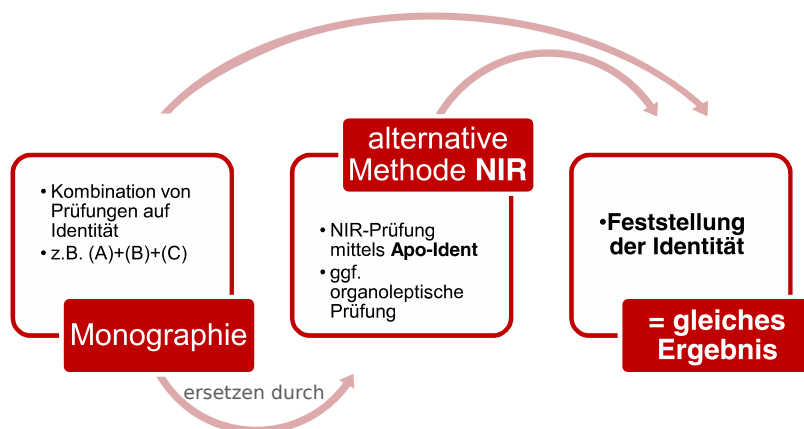


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von *2.2.40 Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#) unter 2. *Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in f) beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen

Für die Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell - Submodell 1

Bacitracin
Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Capsaicin, natürlich
Dexamethason
Erythromycin
Heparin-Natrium
Norethisteronacetat
Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolon, mikronisiert
Prednison
Triamcinolon, mikronisiert
Triamcinolonacetonid

Submodell - Submodell 2

Beclometasondipropionat
Betamethasondipropionat, mikronisiert
Clobetasolpropionat
Diphenylcyclopropanon
Gentamicinsulfat
Natriumbenzoat
Natriumcitrat
Oxybutyninhydrochlorid

Submodell - Submodell 3

Alfatradiol
Chininhydrochlorid
Chininsulfat
Estriol
Pregnenolon
Progesteron, mikronisiert
Spironolacton
Testosteronpropionat

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- 1,8-Dihydroxyanthranol, *siehe* Dithranol, [651](#)
17-alpha-Estradiolum, *siehe* Alfatradiol, [57](#)
2-Hydroxybernsteinsäure, *siehe* L-Äpfelsäure, [1083](#)
3,4-Diaminopyridin, *siehe* Amifampridin, [87](#)
4-Aminopyridin, *siehe* Fampridin, [761](#)
5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, *siehe*
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [25](#)
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [25](#)
5-Aminosalicylsäure, *siehe* Mesalazin, [1247](#)
8-Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, *siehe*
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
8-Hydroxychinolin-Kaliumsulfat, *siehe*
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
- Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe*
Arabisches Gummi, getrocknete
Dispersion, [105](#)
Acetaminophen, *siehe* Paracetamol, [1595](#)
Acetylcystein, [31](#)
Acetylcysteinum, *siehe* Acetylcystein, [31](#)
Acetylsalicylsäure, [37](#)
Aciclovir, [43](#)
Aciclovirum, *siehe* Aciclovir, [43](#)
Acidi aminolevulinici hydrochloridum, *siehe*
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [25](#)
Acidum acetylosalicylicum, *siehe*
Acetylsalicylsäure, [37](#)
Acidum acetylsalicylicum, *siehe*
Acetylsalicylsäure, [37](#)
Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum,
siehe
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [25](#)
Acidum ascorbicum, *siehe* Ascorbinsäure, [123](#)
Acidum ascorbinicum, *siehe* Ascorbinsäure,
[123](#)
Acidum benzoicum, *siehe* Benzoessäure, [155](#)
Acidum boricum, *siehe* Borsäure, [225](#)
Acidum citricum, *siehe* Citronensäure, [447](#)
Acidum citricum monohydricum, *siehe*
Citronensäure-Monohydrat, [463](#)
Acidum folicum hydricum, *siehe*
Folsäure-Hydrat, [779](#)
Acidum fusidicum, *siehe* Fusidinsäure, [801](#)
Acidum fusidinicum, *siehe* Fusidinsäure, [801](#)
Acidum glutamicum, *siehe* Glutaminsäure,
[849](#)
Acidum glutaminicum, *siehe* Glutaminsäure,
[849](#)
Acidum nicotinicum, *siehe* Nicotinsäure, [1497](#)
Acidum oxalicum cryst., *siehe* Oxalsäure,
[1547](#)
Acidum palmitoylascorbinicum, *siehe*
Palmitoylascorbinsäure, [1579](#)
Acidum salicylicum, *siehe* Salicylsäure, [1831](#)
Acidum sorbicum, *siehe* Sorbinsäure, [1873](#)
Acidum sorbinicum, *siehe* Sorbinsäure, [1873](#)
Acidum stearicum, *siehe* Stearinsäure 50,
[1903](#)
Acidum stearinicum, *siehe* Stearinsäure 50,
[1903](#)
Acidum tannicum, *siehe* Tannin, [1923](#)
Acidum tartaricum, *siehe* Weinsäure, [2149](#)
Acidum tranexamicum, *siehe* Tranexamsäure,
[2017](#)
Acidum-(L)-malicum, *siehe* L-Äpfelsäure,
[1083](#)
Adeps solidus, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
Adeps solidus W35, *siehe* Wachse / Fette,
[2129](#)
Adrenalinhydrogentartrat, *siehe*
Epinephrinhydrogentartrat, [681](#)
Adrenalini tartras, *siehe*
Epinephrinhydrogentartrat, [681](#)
Adrenalinum bitartaricum, *siehe*
Epinephrinhydrogentartrat, [681](#)
Aepfelsäure L, *siehe* L-Äpfelsäure, [1083](#)
Aescin, wasserlöslich, [47](#)
Aescinum solubile, *siehe* Aescin, wasserlöslich,
[47](#)
Aethinyloestradiolum, *siehe* Cyanocobalamin
/ Ethinyloestradiol, [555](#)
Aethylium paraaminobenzoicum, *siehe*
Benzocain, [147](#)
Albendazol, [53](#)
Albendazolum, *siehe* Albendazol, [53](#)
Albucid®, *siehe* Sulfacetamid, [1909](#)
Alcohol cetylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole,
[333](#)
Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe*
Cetylstearylalkohole, [333](#)
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans
A, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
Alcohol cetylstearylicus, *siehe*
Cetylstearylalkohole, [333](#)
Alcohol cetylstearylicus emulsificans A, *siehe*
Cetylstearylalkohole, [333](#)
Alcoholes adipis lanae, *siehe*
Wollwachsalkohole, [2157](#)
Alcoholes emulsificantes nonionici, *siehe*
Nichtionische emulgierende
Alkohole, [1485](#)
Alcoholes lanae, *siehe* Wollwachsalkohole,
[2157](#)
Alfatradiol, [57](#)
Alfatradiolum, *siehe* Alfatradiol, [57](#)
Allantoin, [65](#)
Allantoinum, *siehe* Allantoin, [65](#)

- Allopurinol, [71](#)
 Allopurinolum, *siehe* Allopurinol, [71](#)
 Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S
 Trockenextrakt, *siehe*
 alpha-Tocopherolacetat-Trocken-
 konzentrat,
 [75](#)
 alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat,
 [75](#)
 alpha-Tocopheroli acetat pulvis, *siehe*
 alpha-Tocopherolacetat-Trocken-
 konzentrat,
 [75](#)
 alpha-Tocopherolum aceticum siccatum, *siehe*
 alpha-Tocopherolacetat-Trocken-
 konzentrat,
 [75](#)
 Ambroxolhydrochlorid, [81](#)
 Ambroxoli hydrochloridum, *siehe*
 Ambroxolhydrochlorid, [81](#)
 Ambroxolum hydrochloricum, *siehe*
 Ambroxolhydrochlorid, [81](#)
 Amethocainhydrochlorid, *siehe*
 Tetracainhydrochlorid, [1959](#)
 Amifampridin, [87](#)
 Amifampridinum, *siehe* Amifampridin, [87](#)
 Aminoethanolum Ciclopiroxi, *siehe*
 Ciclopirox-Olamin, [429](#)
 Amitriptylinhydrochlorid, [93](#)
 Amitriptylini hydrochloridum, *siehe*
 Amitriptylinhydrochlorid, [93](#)
 Amitriptylinum hydrochloricum, *siehe*
 Amitriptylinhydrochlorid, [93](#)
 Ammoidin, *siehe* Methoxsalen, [1265](#)
 Amphotericin B, [99](#)
 Amphotericinum B, *siehe* Amphotericin B, [99](#)
 Amylum Maydis, *siehe* Stärke, [1895](#)
 Amylum oryzae, *siehe* Stärke, [1895](#)
 Amylum Solani, *siehe* Stärke, [1895](#)
 Amylum tritici, *siehe* Stärke, [1895](#)
 Apfelsäure, *siehe* L-Äpfelsäure, [1083](#)
 Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion,
 [105](#)
 Arabisches Gummi, sprühgetrocknet, *siehe*
 Arabisches Gummi, getrocknete
 Dispersion, [105](#)
 Arginin, [111](#)
 Argininhydrochlorid, [117](#)
 Arginini hydrochloridum, *siehe*
 Argininhydrochlorid, [117](#)
 Argininum, *siehe* Arginin, [111](#)
 Argininum hydrochloricum, *siehe*
 Argininhydrochlorid, [117](#)
 Arlacel® 60, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Ascorbinsäure, [123](#)
 Ascorbylis palmitas, *siehe*
 Palmitoylascorbinsäure, [1579](#)
 Ascorbylpalmitat, *siehe*
 Palmitoylascorbinsäure, [1579](#)
 ASS, *siehe* Acetylsalicylsäure, [37](#)
 Atropini sulfas, *siehe* Atropinsulfat, [129](#)
 Atropinsulfat, [129](#)
 Atropinum sulfuricum, *siehe* Atropinsulfat,
 [129](#)
 Aureomycin®, *siehe*
 Chlortetracyclinhydrochlorid, [409](#)
 Avil®, *siehe* Pheniraminmaleat, [1611](#)

 Bacitracin, [135](#)
 Bacitracinum, *siehe* Bacitracin, [135](#)
 Beclometasondipropionat, [141](#)
 Beclometasoni dipropionas, *siehe*
 Beclometasondipropionat, [141](#)
 Beclometasonum dipropionicum, *siehe*
 Beclometasondipropionat, [141](#)
 Benzocain, [147](#)
 Benzocainum, *siehe* Benzocain, [147](#)
 Benzoessäure, [155](#)
 Benzydaminhydrochlorid, [161](#)
 Benzydamini hydrochloridum, *siehe*
 Benzydaminhydrochlorid, [161](#)
 Benzydaminum hydrochloricum, *siehe*
 Benzydaminhydrochlorid, [161](#)
 Betain-Monohydrat, [167](#)
 Betainum monohydricum, *siehe*
 Betain-Monohydrat, [167](#)
 Betamethason, *siehe* Betamethason,
 mikronisiert, [171](#)
 Betamethason, mikronisiert, [171](#)
 Betamethason-17-valerat, *siehe*
 Betamethasonvalerat, [187](#)
 Betamethasondipropionat, mikronisiert, [177](#)
 Betamethasoni dipropionas micronisatum,
 siehe Betamethasondipropionat,
 mikronisiert, [177](#)
 Betamethasoni valeras, *siehe*
 Betamethasonvalerat, [187](#)
 Betamethasonum dipropionicum
 micronisatum, *siehe*
 Betamethasondipropionat,
 mikronisiert, [177](#)
 Betamethasonum valerianicum, *siehe*
 Betamethasonvalerat, [187](#)
 Betamethasonum, micronisatum, *siehe*
 Betamethason, mikronisiert, [171](#)
 Betamethasonvalerat, [187](#)
 Bienenwachs, gebleicht, *siehe* Wachse / Fette,
 [2129](#)
 Bifonazol, [205](#)
 Bifonazolum, *siehe* Bifonazol, [205](#)
 Biotin, [211](#)
 Biotinum, *siehe* Biotin, [211](#)
 Bismutgallat, basisches, [217](#)

- Bismuthi subgallas, *siehe* Bismutgallat, basisches, [217](#)
- Bismutum subgallicum, *siehe* Bismutgallat, basisches, [217](#)
- Borax, *siehe* Natriumtetraborat, [1465](#)
- Borsäure, [225](#)
- Budesonid, mikronisiert, [231](#)
- Budesonidum micronisatum, *siehe* Budesonid, mikronisiert, [231](#)
- Butylhydroxytoluenum, *siehe* Butylhydroxytoluol, [239](#)
- Butylhydroxytoluol, [239](#)
- Butylscopolaminium bromatum, *siehe* Butylscopolaminiumbromid, [245](#)
- Butylscopolaminiumbromid, [245](#)
- Cacao oleum, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Calcii ascorbas, *siehe* Calciumascorbat, [249](#)
- Calcii ascorbinicum, *siehe* Calciumascorbat, [249](#)
- Calcii citras tetrahydricus, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat, [255](#)
- Calcii citricum, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat, [255](#)
- Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [753](#)
- Calcii ethylhydrogenofumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [753](#)
- Calcii gluconas, *siehe* Calciumgluconat, [261](#)
- Calcii gluconicum, *siehe* Calciumgluconat, [261](#)
- Calcii glycerinophosphoricum, *siehe* Calciumglycerophosphat, [267](#)
- Calcii glycerophosphas, *siehe* Calciumglycerophosphat, [267](#)
- Calcii lactas pentahydricus, *siehe* Calciumlactat-Pentahydrat, [273](#)
- Calcii lacticum pentahydricum, *siehe* Calciumlactat-Pentahydrat, [273](#)
- Calcii mupirocini, *siehe* Mupirocin-Calcium, [1373](#)
- Calcii orotas dihydricus, *siehe* Calciumorotat-Dihydrat, [279](#)
- Calcii panthothenas, *siehe* Calciumpantothenat, [283](#)
- Calcii panthothenicum, *siehe* Calciumpantothenat, [283](#)
- Calcium-D-Panthothenat, *siehe* Calciumpantothenat, [283](#)
- Calciumascorbat, [249](#)
- Calciumcitrat-4-hydrat, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat, [255](#)
- Calciumcitrat-Tetrahydrat, [255](#)
- Calciumgluconat, [261](#)
- Calciumglycerophosphat, [267](#)
- Calciumlactat-Pentahydrat, [273](#)
- Calciumorotat-Dihydrat, [279](#)
- Calciumpantothenat, [283](#)
- Campher, racemischer, [289](#)
- Cannabidiol, [295](#)
- Capsaicin, *siehe* Capsaicin, natürlich, [301](#)
- Capsaicin, natürlich, [301](#)
- Capsaicinoida, *siehe* Capsaicin, natürlich, [301](#)
- Capsaicinoide, *siehe* Capsaicin, natürlich, [301](#)
- Captopril, [307](#)
- Captoprilum, *siehe* Captopril, [307](#)
- Carbamid, *siehe* Harnstoff, [883](#)
- Carbamidum, *siehe* Harnstoff, [883](#)
- Carbomer 35000 / 50000, [313](#)
- Carbopol® 974P / 980, *siehe* Carbomer 35000 / 50000, [313](#)
- Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), [321](#)
- Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), [321](#)
- Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), [321](#)
- Cellulose, mikrokristallin, [327](#)
- Cellulosum microcristallinum, *siehe* Cellulose, mikrokristallin, [327](#)
- Cera alba, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Cera flava, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Cetearylalkohol und Ceteareth-20, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
- Cetylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
- Cetylan, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
- Cetylis palmitas 15, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Cetylium palminicum 15, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Cetylpalmitat 15, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Cetylstearylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
- Cetylstearylalkohole, [333](#)
- Chinidini sulfas, *siehe* Chinidinsulfat, [345](#)
- Chinidinsulfat, [345](#)
- Chinidinsulfat-Dihydrat, *siehe* Chinidinsulfat, [345](#)
- Chinindichlorhydrat, *siehe* Chinindihydrochlorid, [349](#)
- Chinindihydrochlorid, [349](#)
- Chininhydrochlorid, [353](#)
- Chininhydrochlorid Dihydrat, *siehe* Chininhydrochlorid, [353](#)
- Chinini dihydrochloridum, *siehe* Chinindihydrochlorid, [349](#)
- Chinini hydrochloridum, *siehe* Chininhydrochlorid, [353](#)
- Chinini sulfas, *siehe* Chininsulfat, [359](#)

- Chininsulfat, [359](#)
Chininsulfat Dihydrat, *siehe* Chininsulfat, [359](#)
Chininum dihydrochloricum, *siehe*
 Chinindihydrochlorid, [349](#)
Chininum hydrochloricum, *siehe*
 Chininhydrochlorid, [353](#)
Chinolingelb, [365](#)
Chinolingelb E104, *siehe* Chinolingelb, [365](#)
Chinolini et kalii sulfas, *siehe*
 Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
Chinophthalonfarbstoff, *siehe* Chinolingelb, [365](#)
Chinosol®, *siehe*
 Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
Chloralhydrat, [377](#)
Chlorali hydras, *siehe* Chloralhydrat, [377](#)
Chloralum hydratum, *siehe* Chloralhydrat, [377](#)
Chloramin-T, *siehe* Tosylchloramid-Natrium, [2011](#)
Chloraminum, *siehe* Tosylchloramid-Natrium, [2011](#)
Chloramphenicol, [383](#)
Chloramphenicolum, *siehe* Chloramphenicol, [383](#)
Chlorhexidindiacetat, [395](#)
Chlorhexidini acetat, *siehe*
 Chlorhexidindiacetat, [395](#)
Chlorhexidinum aceticum, *siehe*
 Chlorhexidindiacetat, [395](#)
Chlorocresol, [403](#)
Chlorocresolum, *siehe* Chlorocresol, [403](#)
Chlortetracyclinhydrochlorid, [409](#)
Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe*
 Chlortetracyclinhydrochlorid, [409](#)
Chlortetracyclinum hydrochloricum, *siehe*
 Chlortetracyclinhydrochlorid, [409](#)
Cholecalciferoli pulvis, *siehe*
 Colecalciferol-Trockenkonzentrat, [543](#)
Cholecalciferolum pulveratum, *siehe*
 Colecalciferol-Trockenkonzentrat, [543](#)
Cholesterin, *siehe* Cholesterol, [415](#)
Cholesterinum, *siehe* Cholesterol, [415](#)
Cholesterol, [415](#)
Cholesterolum, *siehe* Cholesterol, [415](#)
Cholinchlorid, [421](#)
Cholinhydrogentartrat, [425](#)
Cholinii chloridum, *siehe* Cholinchlorid, [421](#)
Cholinii hyrogenotartras, *siehe*
 Cholinhydrogentartrat, [425](#)
Cholinium bitartaricum, *siehe*
 Cholinhydrogentartrat, [425](#)
Ciclopirox olaminum, *siehe*
 Ciclopirox-Olamin, [429](#)
Ciclopirox-Olamin, [429](#)
Ciclosporin, [435](#)
Ciclosporinum, *siehe* Ciclosporin, [435](#)
Cignolin®, *siehe* Dithranol, [651](#)
Ciprofloxacinhydrochlorid, [441](#)
Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe*
 Ciprofloxacinhydrochlorid, [441](#)
Citronensäure, [447](#)
Citronensäure-Monohydrat, [463](#)
Citrullin, [469](#)
Citrullinum, *siehe* Citrullin, [469](#)
Clindamycin HCl, *siehe*
 Clindamycinhydrochlorid, [481](#)
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [475](#)
Clindamycinhydrochlorid, [481](#)
Clindamycini hydrochloridum, *siehe*
 Clindamycinhydrochlorid, [481](#)
Clindamycini phosphas, *siehe*
 Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [475](#)
Clindamycinum hydrochloricum, *siehe*
 Clindamycinhydrochlorid, [481](#)
Clindamycinum phosphoricum, *siehe*
 Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [475](#)
Clioquinol, [489](#)
Clioquinolum, *siehe* Clioquinol, [489](#)
Clobetasol-17-propionat, *siehe*
 Clobetasolpropionat, [499](#)
Clobetasoli propionas, *siehe*
 Clobetasolpropionat, [499](#)
Clobetasolpropionat, [499](#)
Clobetasolum propionicum, *siehe*
 Clobetasolpropionat, [499](#)
Clonidinhydrochlorid, [513](#)
Clonidini hydrochloridum, *siehe*
 Clonidinhydrochlorid, [513](#)
Clonidinum hydrochloricum, *siehe*
 Clonidinhydrochlorid, [513](#)
Clotrimazol, [519](#)
Clotrimazolum, *siehe* Clotrimazol, [519](#)
Coenzym Q10, *siehe* Ubidecarenon, [2099](#)
Coffein, [537](#)
Coffeinum, *siehe* Coffein, [537](#)
Colecalciferol-Trockenkonzentrat, [543](#)
Colistini sulfas, *siehe* Colistinsulfat, [549](#)
Colistinsulfat, [549](#)
Colistinum sulfuricum, *siehe* Colistinsulfat, [549](#)
Colophonium, *siehe* Kolophonium, [1065](#)
Cortisol, *siehe* Hydrocortison, [931](#)
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, *siehe*
 Natriumcromoglicat, [1435](#)
Cyanocobalamin, *siehe* Cyanocobalamin /
 Ethinylestradiol, [555](#)
Cyanocobalamin / Ethinylestradiol, [555](#)
Cyanocobalaminum, *siehe* Cyanocobalamin /

- Ethinylestradiol, [555](#)
Cyproteronacetat, [561](#)
Cyproteroni acetat, *siehe* Cyproteronacetat, [561](#)
Cyproteronum aceticum, *siehe* Cyproteronacetat, [561](#)
Cystin, [567](#)
Cystinum, *siehe* Cystin, [567](#)

D-(+)-Galactose 99%, *siehe* D-Galactose, [607](#)
D-Galactopyranose, *siehe* D-Galactose, [607](#)
D-Galactose, [607](#)
Dapson, [573](#)
Dapsonum, *siehe* Dapson, [573](#)
Dehydroepiandrosteron, *siehe* Prasteron, [1661](#)
Dequalinii chloridum, *siehe* Dequaliniumchlorid, [577](#)
Dequalinium chloratum, *siehe* Dequaliniumchlorid, [577](#)
Dequaliniumchlorid, [577](#)
Dexamethason, [585](#)
Dexamethasonacetat, [595](#)
Dexamethasoni acetat, *siehe* Dexamethasonacetat, [595](#)
Dexamethasonum, *siehe* Dexamethason, [585](#)
Dexamethasonum aceticum, *siehe* Dexamethasonacetat, [595](#)
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, [603](#)
Dextromethorphanhydrobromidum, *siehe* Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, [603](#)
DHEA, *siehe* Prasteron, [1661](#)
Diclofenac-Natrium, [613](#)
Diclofenacum natricum, *siehe* Diclofenac-Natrium, [613](#)
Diltiazemhydrochlorid, [621](#)
Diltiazemi hydrochloridum, *siehe* Diltiazemhydrochlorid, [621](#)
Diltiazemum hydrochloricum, *siehe* Diltiazemhydrochlorid, [621](#)
Dimethylfumarat, [633](#)
Dinatrii edetas, *siehe* Natriumedetat, [1447](#)
Diphenhydraminhydrochlorid, [639](#)
Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe* Diphenhydraminhydrochlorid, [639](#)
Diphenhydraminum hydrochloricum, *siehe* Diphenhydraminhydrochlorid, [639](#)
Diphenylcyclopropenon, [645](#)
Diphenylcyclopropenonum, *siehe* Diphenylcyclopropenon, [645](#)
Diphenylhydrantoin, *siehe* Phenytoin, [1627](#)
Diphenylhydrantoinum, *siehe* Phenytoin, [1627](#)
Dithranol, [651](#)
Dithranolum, *siehe* Dithranol, [651](#)
DL-Methionin, *siehe* Methionin, [1261](#)

Doxycyclinhyclat, [657](#)
Doxycyclini hyclas, *siehe* Doxycyclinhyclat, [657](#)
Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum, *siehe* Doxycyclinhyclat, [657](#)
Doxylaminhydrogensuccinat, [663](#)
Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat, [663](#)
Doxylaminsuccinat, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat, [663](#)
Doxylaminum succinicum, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat, [663](#)

E104, *siehe* Chinolingelb, [365](#)
E131, *siehe* Patentblau V, [1601](#)
Emulgade® 1000 NI, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
Eosin gelblich, [669](#)
Eosinum natricum, *siehe* Eosin gelblich, [669](#)
Ephedrinhydrochlorid, [675](#)
Ephedrini hydrochloridum, *siehe* Ephedrinhydrochlorid, [675](#)
Ephedrinum hydrochloricum, *siehe* Ephedrinhydrochlorid, [675](#)
Epinephrinhydrogentartrat, [681](#)
Ergotamini tartras, *siehe* Ergotamintartrat, [687](#)
Ergotamintartrat, [687](#)
Ergotaminum tartricum, *siehe* Ergotamintartrat, [687](#)
Erythromycin, [691](#)
Erythromycinum, *siehe* Erythromycin, [691](#)
Estradiol-Hemihydrat, [717](#)
Estradiolbenzoat, [709](#)
Estradioli benzoas, *siehe* Estradiolbenzoat, [709](#)
Estradioli valeras, *siehe* Estradiolvalerat, [725](#)
Estradiolum hemihydricum, *siehe* Estradiol-Hemihydrat, [717](#)
Estradiolvalerat, [725](#)
Estriol, [733](#)
Estriolum, *siehe* Estriol, [733](#)
Ethacridini lactas monohydricus, *siehe* Ethacridinlactat-Monohydrat, [741](#)
Ethacridinlactat-Monohydrat, [741](#)
Ethinylestradiol, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol, [555](#)
Ethinylestradiolum, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol, [555](#)
Ethosuximid, [747](#)
Ethosuximidum, *siehe* Ethosuximid, [747](#)
Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [753](#)
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium, [757](#)

Fampridin, [761](#)

- Fampridinum, *siehe* Fampridin, [761](#)
 Finasterid (Form III), [767](#)
 Finasteridum (Form III), *siehe* Finasterid (Form III), [767](#)
 Fluocinolonacetamid, *siehe* Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [773](#)
 Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [773](#)
 Fluocinolonum acetonidum micron., *siehe* Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [773](#)
 Fluocinolonum acetonatum micron., *siehe* Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [773](#)
 Folsäure, *siehe* Folsäure-Hydrat, [779](#)
 Folsäure-Hydrat, [779](#)
 Fructzucker, *siehe* Fructose, [785](#)
 Fructose, [785](#)
 Fructosum, *siehe* Fructose, [785](#)
 Furosemid, [795](#)
 Furosemidum, *siehe* Furosemid, [795](#)
 Fusidinsäure, [801](#)
- Galactose, *siehe* D-Galactose, [607](#)
 Galactosum, *siehe* D-Galactose, [607](#)
 Gallusgerbsäure, *siehe* Tannin, [1923](#)
 Gelatina alba, *siehe* Gelatine, weiß, [807](#)
 Gelatine, *siehe* Gelatine, weiß, [807](#)
 Gelatine, weiß, [807](#)
 Gentamicini sulfas, *siehe* Gentamicinsulfat, [813](#)
 Gentamicinsulfat, [813](#)
 Gentamycinsulfat, *siehe* Gentamicinsulfat, [813](#)
 Gentamycinum sulfuricum, *siehe* Gentamicinsulfat, [813](#)
 Gerbsäure, *siehe* Tannin, [1923](#)
 Glucose, [825](#)
 Glucose-Monohydrat, [833](#)
 Glucosum, *siehe* Glucose, [825](#)
 Glucosum monohydricum, *siehe* Glucose-Monohydrat, [833](#)
 Glutamin, [845](#)
 Glutaminsäure, [849](#)
 Glutaminum, *siehe* Glutamin, [845](#)
 Glycerinmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerinmonostearat 60, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerinmonostearat, selbstemulgierend, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerinum monostearanicum 40-55%, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerinum monostearanicum 60, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerinum monostearanicum emulsificantes, *siehe* Monostearate, [1365](#)
- Glyceroli monostearates 40-55%, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glyceroli monostearates 60, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerolmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerolmonostearat 60, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycerolmonostearat, selbstemulgierend, *siehe* Monostearate, [1365](#)
 Glycin, [855](#)
 Glycinum, *siehe* Glycin, [855](#)
 Glycopyrronii bromidum, *siehe* Glycopyrroniumbromid, [861](#)
 Glycopyrroniumbromid, [861](#)
 Gramicidin, [865](#)
 Gramicidinum, *siehe* Gramicidin, [865](#)
 Griseofulvin, [871](#)
 Griseofulvinum, *siehe* Griseofulvin, [871](#)
 Guaifenesin, [877](#)
 Guaifenesinum, *siehe* Guaifenesin, [877](#)
 Guajacolglycerinäther, *siehe* Guaifenesin, [877](#)
 Guajacolum glycerinicum, *siehe* Guaifenesin, [877](#)
- Harnstoff, [883](#)
 Hartfett W35, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Hartfett, pastilliert, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Heparin-Natrium, [897](#)
 Heparinum natricum, *siehe* Heparin-Natrium, [897](#)
 Histamindihydrochlorid, [903](#)
 Histamini dihydrochloridum, *siehe* Histamindihydrochlorid, [903](#)
 Histaminum hydrochloricum, *siehe* Histamindihydrochlorid, [903](#)
 Histidin, [909](#)
 Histidinum, *siehe* Histidin, [909](#)
 Hyaluronsäure-Natrium-Salz, [913](#)
 Hydrochinon, [919](#)
 Hydrochinonum, *siehe* Hydrochinon, [919](#)
 Hydrochlorothiazid, [925](#)
 Hydrochlorothiazidum, *siehe* Hydrochlorothiazid, [925](#)
 Hydrocortison, [931](#)
 Hydrocortisonacetat, [945](#)
 Hydrocortisoni acetat, *siehe* Hydrocortisonacetat, [945](#)
 Hydrocortisonum aceticum, *siehe* Hydrocortisonacetat, [945](#)
 Hydrocortisonum purum, *siehe* Hydrocortison, [931](#)

- Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s), *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s), *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s), *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000
mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulosum 250 M, *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulosum G 300, *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulosum H 300, *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxyethylcellulosum HX, *siehe*
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000
/ 9000 mPa · s), [959](#)
- Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s), *siehe*
Methylcellulosen, [1279](#)
- Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s), *siehe*
Methylcellulosen, [1279](#)
- Hyoscini butylbromidum, *siehe*
Butylscopolaminiumbromid, [245](#)
- Hypromellose 4000, *siehe* Methylcellulosen,
[1279](#)
- Hypromellose E4M Prem, *siehe*
Methylcellulosen, [1279](#)
- Hypromellosum E4M Prem, *siehe*
Methylcellulosen, [1279](#)
- Ibuprofen, [973](#)
- Ibuprofenum, *siehe* Ibuprofen, [973](#)
- Indometacin, [977](#)
- Indometacinum, *siehe* Indometacin, [977](#)
- Inositol, [983](#)
- Inositolum, *siehe* Inositol, [983](#)
- Iodoform, [987](#)
- Iodoformium, *siehe* Iodoform, [987](#)
- Ipratropii bromidum, *siehe*
Ipratropiumbromid, [993](#)
- Ipratropium bromatum, *siehe*
Ipratropiumbromid, [993](#)
- Ipratropiumbromid, [993](#)
- Isoleucin, [997](#)
- Isoleucinum, *siehe* Isoleucin, [997](#)
- Isorbidi dinitras 40%, *siehe* Isosorbiddinitrat
40%, [1003](#)
- Isosobidum dinatricum 40%, *siehe*
Isosorbiddinitrat 40%, [1003](#)
- Isosorbiddinitrat 40%, [1003](#)
- Isoxsuprinhydrochlorid, [1011](#)
- Isoxsuprini hydrochloridum, *siehe*
Isoxsuprinhydrochlorid, [1011](#)
- Jodochloroxychinolinum, *siehe* Clioquinol,
[489](#)
- Jodoform, *siehe* Iodoform, [987](#)
- Jodoformium, *siehe* Iodoform, [987](#)
- Kakaobutter, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Kalii bitartaricum, *siehe*
Kaliumhydrogentartrat, [1025](#)
- Kalii citras, *siehe* Kaliumcitrat, [1017](#)
- Kalii citricum, *siehe* Kaliumcitrat, [1017](#)
- Kalii hydrogentartras, *siehe*
Kaliumhydrogentartrat, [1025](#)
- Kalii natrii tartras tetrahydricus, *siehe*
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat,
[1031](#)
- Kalii oxychinolinum sulfuricum, *siehe*
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
- Kalii sorbas, *siehe* Kaliumsorbat, [1037](#)
- Kalii sorbinicum, *siehe* Kaliumsorbat, [1037](#)
- Kalii sulfuajacolicum, *siehe*
Sulfogaiacol-Hydrat, [1919](#)
- Kalii tartaricum, *siehe*
Kaliumtartrat-Hemihydrat, [1047](#)
- Kalii tartras hemihydricus, *siehe*
Kaliumtartrat-Hemihydrat, [1047](#)
- Kaliumcitrat, [1017](#)
- Kaliumhydrogentartrat, [1025](#)
- Kaliumhydroxychinolinsulfat, *siehe*
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [371](#)
- Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, [1031](#)
- Kaliumsorbat, [1037](#)
- Kaliumtartrat-Hemihydrat, [1047](#)
- Kampfer, racemisch, *siehe* Campher,
racemischer, [289](#)
- Kartoffelstärke, *siehe* Stärke, [1895](#)
- Ketaminhydrochlorid, [1053](#)
- Ketamini hydrochloridum, *siehe*
Ketaminhydrochlorid, [1053](#)
- Ketaminum hydrochloricum, *siehe*
Ketaminhydrochlorid, [1053](#)
- Ketoconazol, [1059](#)
- Ketoconazolum, *siehe* Ketoconazol, [1059](#)
- Kleesäure, *siehe* Oxalsäure, [1547](#)
- Klucel GF®, *siehe* Methylcellulosen, [1279](#)
- Koffein, *siehe* Coffein, [537](#)
- Kohlensäurediamid, *siehe* Harnstoff, [883](#)
- Kollidon® 25, *siehe* Povidon 25, löslich, [1649](#)
- Kolophonium, [1065](#)
- L-Äpfelsäure, [1083](#)
- L-Adrenalinbitartrat, *siehe*
Epinephrinhydrogentartrat, [681](#)
- L-Arginin, *siehe* Arginin, [111](#)
- L-Carnitin, *siehe* Levocarnitin, [1087](#)
- L-Citrullin, *siehe* Citrullin, [469](#)

- L-Glutamin, *siehe* Glutamin, [845](#)
L-Glutaminsäure, *siehe* Glutaminsäure, [849](#)
L-Glutathion, [1097](#)
L-Glutathionum, *siehe* L-Glutathion, [1097](#)
L-Histidin, *siehe* Histidin, [909](#)
L-Leucin, [1127](#)
L-Lysin HCl, *siehe* Lysinhydrochlorid, [1149](#)
L-Lysinhydrochlorid, *siehe* Lysinhydrochlorid, [1149](#)
L-Methionin, *siehe* Methionin, [1261](#)
L-Ornithinaspartat, *siehe* Ornithinaspartat, [1537](#)
L-Ornithinhydrochlorid, *siehe* Ornithinhydrochlorid, [1541](#)
L-Phenylalanin, [1131](#)
L-Prolin, [1135](#)
L-Serin, *siehe* Serin, [1857](#)
L-Threonin, [1141](#)
L-Tryptophan, [1145](#)
L-Tyrosin, *siehe* Tyrosin, [2089](#)
L-Valin, *siehe* Valin, [2111](#)
Lävulose, *siehe* Fructose, [785](#)
Lactose-Monohydrat, [1069](#)
Lactosum monohydricum, *siehe* Lactose-Monohydrat, [1069](#)
Laevulosum, *siehe* Fructose, [785](#)
Lanette® C, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
Lanette® N, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
Lanette® O, *siehe* Cetylstearylalkohole, [333](#)
Lecithinum e sojæ plv., *siehe* Sojalecithin (Instantform), [1867](#)
Leucin, *siehe* L-Leucin, [1127](#)
Leucinum, *siehe* L-Leucin, [1127](#)
Levocarnitin, [1087](#)
Levocarnitivum, *siehe* Levocarnitin, [1087](#)
Levomenthol, *siehe* Menthol, [1231](#)
Levomentholum, *siehe* Menthol, [1231](#)
Levothyroxin-Natrium, [1093](#)
Levothyroxinum natrii, *siehe* Levothyroxin-Natrium, [1093](#)
Lidocain, [1101](#)
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, [1111](#)
Lidocaini hydrochloridum monohydricum, *siehe* Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, [1111](#)
Lidocainum, *siehe* Lidocain, [1101](#)
Lithii orotas monohydricum, *siehe* Lithiumorotat-Monohydrat, [1123](#)
Lithiumorotat-Monohydrat, [1123](#)
Lysinhydrochlorid, [1149](#)
Lysini hydrochloridum, *siehe* Lysinhydrochlorid, [1149](#)
Macrogol 1500, [1155](#)
Macrogol 4000, [1161](#)
Macrogolum 1500, *siehe* Macrogol 1500, [1155](#)
Macrogolum 4000, *siehe* Macrogol 4000, [1161](#)
Magnesii aspartas tetrahydricus, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [1179](#)
Magnesii asparticum tetrahydricum, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [1179](#)
Magnesii citras, *siehe* Magnesiumcitrat, [1173](#)
Magnesii citricum, *siehe* Magnesiumcitrat, [1173](#)
Magnesii ethylhydrogenofumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Magnesium, [757](#)
Magnesii hydrogenocitras hydricus, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1183](#)
Magnesii hydrogenocitricum hydricum, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1183](#)
Magnesii orotas dihydricus, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat, [1191](#)
Magnesii oroticum dihydricum, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat, [1191](#)
Magnesii stearas, *siehe* Magnesiumstearat, [1197](#)
Magnesii stearinicum, *siehe* Magnesiumstearat, [1197](#)
Magnesiumcitrat, [1173](#)
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [1179](#)
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1183](#)
Magnesiumorotat-Dihydrat, [1191](#)
Magnesiumstearat, [1197](#)
Maisstärke, *siehe* Stärke, [1895](#)
Manganorotat-Dihydrat, [1203](#)
Mannazucker, *siehe* Mannitol, [1207](#)
Mannit, *siehe* Mannitol, [1207](#)
Mannitol, [1207](#)
Mannitolum, *siehe* Mannitol, [1207](#)
Maydis amylum, *siehe* Stärke, [1895](#)
Mecobalamin, *siehe* Methylcobalamin, [1287](#)
Melatonin, [1221](#)
Melatoninum, *siehe* Melatonin, [1221](#)
Menthol, [1231](#)
Mentholum, *siehe* Menthol, [1231](#)
Mepivacainhydrochlorid, [1241](#)
Mepivacaini hydrochloridum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid, [1241](#)
Mepivacainum hydrochloricum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid, [1241](#)
Mesalazin, [1247](#)
Mesalazinum, *siehe* Mesalazin, [1247](#)
Metamizol-Natrium-Monohydrat, [1251](#)
Metamizolum natricum monohydricum, *siehe* Metamizol-Natrium-Monohydrat, [1251](#)

- 1251
- Methacholinchlorid, *siehe*
Methacholiniumchlorid, 1255
- Methacholinii chloridum, *siehe*
Methacholiniumchlorid, 1255
- Methacholinium chloratum, *siehe*
Methacholiniumchlorid, 1255
- Methacholiniumchlorid, 1255
- Methionin, 1261
- Methioninum, *siehe* Methionin, 1261
- Methocel E4M®, *siehe* Methylcellulosen, 1279
- Methoxsalen, 1265
- Methoxsalenum, *siehe* Methoxsalen, 1265
- Methyl-4-hydroxybenzoat, 1271
- Methylcellulose, *siehe* Methylcellulosen, 1279
- Methylcellulose A4C Prem, *siehe*
Methylcellulosen, 1279
- Methylcellulose Typ 400, *siehe*
Methylcellulosen, 1279
- Methylcellulosen, 1279
- Methylcellulosum, *siehe* Methylcellulosen,
1279
- Methylcobalamin, 1287
- Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem,
siehe Methylcellulosen, 1279
- Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem,
siehe Methylcellulosen, 1279
- Methylis parahydroxybenzoas, *siehe*
Methyl-4-hydroxybenzoat, 1271
- Methylis parahydroxybenzoas natricus, *siehe*
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat,
1455
- Methylum parahydroxybenzoicum, *siehe*
Methyl-4-hydroxybenzoat, 1271
- Methylprednisolon, 1293
- Methylprednisolonum, *siehe*
Methylprednisolon, 1293
- Metoclopramidhydrochlorid, 1299
- Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat,
siehe Metoclopramidhydrochlorid,
1299
- Metoclopramidi hydrochloridum, *siehe*
Metoclopramidhydrochlorid, 1299
- Metoclopramidum hydrochloricum
monohydricum, *siehe*
Metoclopramidhydrochlorid, 1299
- Metoprololi tartaras, *siehe* Metoprololtartrat,
1305
- Metoprololtartrat, 1305
- Metronidazol, 1311
- Metronidazolum, *siehe* Metronidazol, 1311
- Miconazoli nitras, *siehe* Miconazolnitrat, 1327
- Miconazolnitrat, 1327
- Miconazolum nitricum, *siehe*
Miconazolnitrat, 1327
- Mikrokristallines Paraffin, *siehe* Wachse /
Fette, 2129
- Milchzucker, *siehe* Lactose-Monohydrat, 1069
- Minoxidil, 1339
- Minoxidilum, *siehe* Minoxidil, 1339
- Mometasonfuroat, mikronisiert, 1353
- Mometasoni furoas micronisatum, *siehe*
Mometasonfuroat, mikronisiert, 1353
- Mometasonum furanicum micronisatum, *siehe*
Mometasonfuroat, mikronisiert, 1353
- Monoethylfumarat-Calcium, *siehe*
Ethylhydrogenfumarat-Calcium, 753
- Monoethylfumarat-Magnesium, *siehe*
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium,
757
- Monostearate, 1365
- Mupirocin-Calcium, 1373
- Mupirocinum calcii, *siehe*
Mupirocin-Calcium, 1373
- myo-Inositol, *siehe* Inositol, 983
- myo-Inositolum, *siehe* Inositol, 983
- N-Acetyl-L-Cystein, *siehe* Acetylcystein, 31
- NAC, *siehe* Acetylcystein, 31
- Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, 1377
- Naloxoni hydrochloridum dihydricum, *siehe*
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, 1377
- Naphazolinhydrochlorid, 1383
- Naphazolini hydrochloridum, *siehe*
Naphazolinhydrochlorid, 1383
- Naphazolini nitras, *siehe* Naphazolinnitrat,
1389
- Naphazolinnitrat, 1389
- Naphazolinum hydrochloricum, *siehe*
Naphazolinhydrochlorid, 1383
- Naphazolinum nitricum, *siehe*
Naphazolinnitrat, 1389
- Naproxen, 1395
- Naproxenum, *siehe* Naproxen, 1395
- Natrii acetat trihydricum, *siehe*
Natriumacetat-Trihydrat, 1399
- Natrii aceticum, *siehe*
Natriumacetat-Trihydrat, 1399
- Natrii aethylendiaminum tetraaceticum, *siehe*
Natriumedetat, 1447
- Natrii ascorbas, *siehe* Natriumascorbat, 1405
- Natrii ascorbinicum, *siehe* Natriumascorbat,
1405
- Natrii benzoas, *siehe* Natriumbenzoat, 1411
- Natrii benzoicum, *siehe* Natriumbenzoat,
1411
- Natrii calcii edetas, *siehe*
Natriumcalciumedetat, 1419
- Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 /
500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s),
siehe Carmellose-Natrium (400 /
450 / 500 / 600 / 1600 / 2000
mPa · s), 321
- Natrii citras, *siehe* Natriumcitrat, 1423

- Natrii citricum, *siehe* Natriumcitrat, [1423](#)
 Natrii cromoglicas, *siehe* Natriumcromoglicat, [1435](#)
 Natrii cromoglicinicum, *siehe* Natriumcromoglicat, [1435](#)
 Natrii cyclamas, *siehe* Natriumcyclamat, [1441](#)
 Natrii cyclamicum, *siehe* Natriumcyclamat, [1441](#)
 Natrii diclofenaci, *siehe* Diclofenac-Natrium, [613](#)
 Natrii heparini, *siehe* Heparin-Natrium, [897](#)
 Natrii Hyaluronas, *siehe* Hyaluronsäure-Natrium-Salz, [913](#)
 Natrii lactoflavini phosphoricum, *siehe* Riboflavinphosphat-Natrium, [1805](#)
 Natrii laurylsulfuricum, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Natrii salicylas plv., *siehe* Natriumsalicylat, gepulvert, [1461](#)
 Natrium methylparahydroxybenzoicum, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, [1455](#)
 Natrium-EDTA, *siehe* Natriumedetat, [1447](#)
 Natriumacetat, *siehe* Natriumacetat-Trihydrat, [1399](#)
 Natriumacetat-Trihydrat, [1399](#)
 Natriumascorbat, [1405](#)
 Natriumbenzoat, [1411](#)
 Natriumcalciumedetat, [1419](#)
 Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), [321](#)
 Natriumcitrat, [1423](#)
 Natriumcitrat-Dihydrat, *siehe* Natriumcitrat, [1423](#)
 Natriumcromoglicat, [1435](#)
 Natriumcyclamat, [1441](#)
 Natriumdodecylsulfat, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Natriumedetat, [1447](#)
 Natriumhyaluronat, *siehe* Hyaluronsäure-Natrium-Salz, [913](#)
 Natriumlaurylsulfat, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, [1455](#)
 Natriumsalicylat, gepulvert, [1461](#)
 Natriumsulfamidochlorid, *siehe* Tosylchloramid-Natrium, [2011](#)
 Natriumtetraborat, [1465](#)
 Natrosol® 250 G Pharm, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s), [959](#)
 Natrosol® 250 M, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 mPa · s), [959](#)
 Neomycini sulfas, *siehe* Neomycinsulfat, [1471](#)
 Neomycinsulfat, [1471](#)
 Neomycinum sulfuricum, *siehe* Neomycinsulfat, [1471](#)
 Neostigminbromid, [1479](#)
 Neostigmini bromidum, *siehe* Neostigminbromid, [1479](#)
 Niacin, *siehe* Nicotinsäure, [1497](#)
 Nichtionische emulgierende Alkohole, [1485](#)
 Nicotinamid, [1491](#)
 Nicotinamidum, *siehe* Nicotinamid, [1491](#)
 Nicotinoylamidum, *siehe* Nicotinamid, [1491](#)
 Nicotinsäure, [1497](#)
 Nikotinamid, *siehe* Nicotinamid, [1491](#)
 Nikotinsäure, *siehe* Nicotinsäure, [1497](#)
 Nipagin® M, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat, [1271](#)
 Norethisteronacetat, [1503](#)
 Norethisteroni acetat, *siehe* Norethisteronacetat, [1503](#)
 Norethisteronum aceticum, *siehe* Norethisteronacetat, [1503](#)
 Novaminsulfon, *siehe* Metamizol-Natrium-Monohydrat, [1251](#)
 Nystatin, [1509](#)
 Nystatinum, *siehe* Nystatin, [1509](#)
 Octenidindihydrochlorid, [1517](#)
 Octenidini dihydrochloridum, *siehe* Octenidindihydrochlorid, [1517](#)
 Oestradiolum benzoicum, *siehe* Estradiolbenzoat, [709](#)
 Oestradiolum hemihydricum, *siehe* Estradiol-Hemihydrat, [717](#)
 Oestradiolum valerianicum, *siehe* Estradiolvalerat, [725](#)
 Oestriolum, *siehe* Estriol, [733](#)
 Ofloxacin, [1525](#)
 Ofloxacinum, *siehe* Ofloxacin, [1525](#)
 Oleum cacao, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
 Omeprazol, [1531](#)
 Omeprazolum, *siehe* Omeprazol, [1531](#)
 Ornithinaspartat, [1537](#)
 Ornithinhydrochlorid, [1541](#)
 Ornithini aspartas, *siehe* Ornithinaspartat, [1537](#)
 Ornithini hydrochloridum, *siehe* Ornithinhydrochlorid, [1541](#)
 Ornithinum asparticum, *siehe* Ornithinaspartat, [1537](#)
 Ornithinum hydrochloricum, *siehe* Ornithinhydrochlorid, [1541](#)
 Orthoborsäure, *siehe* Borsäure, [225](#)
 Oryzae amyllum, *siehe* Stärke, [1895](#)
 Ostradiolbenzoat, *siehe* Estradiolbenzoat, [709](#)
 Oxalsäure, [1547](#)

- Oxetacain, [1553](#)
 Oxetacainum, *siehe* Oxetacain, [1553](#)
 Oxethazain, *siehe* Oxetacain, [1553](#)
 Oxybuprocainhydrochlorid, [1557](#)
 Oxybuprocaini hydrochloridum, *siehe*
 Oxybuprocainhydrochlorid, [1557](#)
 Oxybuprocainum hydrochloricum, *siehe*
 Oxybuprocainhydrochlorid, [1557](#)
 Oxybutyninhydrochlorid, [1563](#)
 Oxybutynini hydrochloridum, *siehe*
 Oxybutyninhydrochlorid, [1563](#)
 Oxybutyninum hydrochloricum, *siehe*
 Oxybutyninhydrochlorid, [1563](#)
 Oxytetracyclinhydrochlorid, [1569](#)
 Oxytetracyclini hydrochloridum, *siehe*
 Oxytetracyclinhydrochlorid, [1569](#)
 Oxytetracyclinum hydrochloricum, *siehe*
 Oxytetracyclinhydrochlorid, [1569](#)
- Palmitoylascorbinsäure, [1579](#)
 Pancreatinum, *siehe* Pankreas-Pulver, [1585](#)
 Pancreatis pulvis, *siehe* Pankreas-Pulver,
 [1585](#)
 Pankreas-Pulver, [1585](#)
 Pankreatin, *siehe* Pankreas-Pulver, [1585](#)
 Pantocain®, *siehe* Tetracainhydrochlorid,
 [1959](#)
 Papaverinhydrochlorid, [1589](#)
 Papaverini hydrochloridum, *siehe*
 Papaverinhydrochlorid, [1589](#)
 Papaverinum hydrochloricum, *siehe*
 Papaverinhydrochlorid, [1589](#)
 Paracetamol, [1595](#)
 Paracetamolum, *siehe* Paracetamol, [1595](#)
 Paraffin, mikrokristallin, *siehe* Wachse /
 Fette, [2129](#)
 Paraffinum durum in rotulis, *siehe* Wachse /
 Fette, [2129](#)
 Paraffinum microcristallinum, *siehe* Wachse /
 Fette, [2129](#)
 Paraffinum solidum in rotulis, *siehe* Wachse /
 Fette, [2129](#)
 Pastilliertes Hartfett, *siehe* Wachse / Fette,
 [2129](#)
 Patentblau V, [1601](#)
 Patentblau V, E131, *siehe* Patentblau V, [1601](#)
 Phenazon, [1607](#)
 Phenazonum, *siehe* Phenazon, [1607](#)
 Pheniraminhydrogenmaleat, *siehe*
 Pheniraminmaleat, [1611](#)
 Pheniramini maleas, *siehe* Pheniraminmaleat,
 [1611](#)
 Pheniraminmaleat, [1611](#)
 Pheniraminum maleinicum, *siehe*
 Pheniraminmaleat, [1611](#)
 Phenylalanin, *siehe* L-Phenylalanin, [1131](#)
 Phenylalaninum, *siehe* L-Phenylalanin, [1131](#)
- Phenylbutazon, [1617](#)
 Phenylbutazonum, *siehe* Phenylbutazon, [1617](#)
 Phenylidimethylpyrazolonum, *siehe* Phenazon,
 [1607](#)
 Phenylephrinhydrochlorid, [1621](#)
 Phenylephrini hydrochloridum, *siehe*
 Phenylephrinhydrochlorid, [1621](#)
 Phenylephrinum hydrochloricum, *siehe*
 Phenylephrinhydrochlorid, [1621](#)
 Phenytoin, [1627](#)
 Phenytoinum, *siehe* Phenytoin, [1627](#)
 Pilocarpinhydrochlorid, [1631](#)
 Pilocarpini hydrochloridum, *siehe*
 Pilocarpinhydrochlorid, [1631](#)
 Pilocarpinum hydrochloricum, *siehe*
 Pilocarpinhydrochlorid, [1631](#)
 Poloxamer 407, [1637](#)
 Poloxamera, *siehe* Poloxamer 407, [1637](#)
 Polyäthylenglycol 1500, *siehe* Macrogol
 1500, [1155](#)
 Polyäthylenglycol 4000, *siehe* Macrogol
 4000, [1161](#)
 Polymixinum-B-sulfuricum, *siehe*
 Polymyxin-B-sulfat, [1643](#)
 Polymyxin E sulfat, *siehe* Colistinsulfat, [549](#)
 Polymyxin-B-sulfat, [1643](#)
 Polymyxini B sulfas, *siehe*
 Polymyxin-B-sulfat, [1643](#)
 Polyvidon-Iod, *siehe* Povidon-Iod, [1655](#)
 Polyvinylpyrrolidoni jodum, *siehe*
 Povidon-Iod, [1655](#)
 Povidon 25, löslich, [1649](#)
 Povidon K 25, *siehe* Povidon 25, löslich, [1649](#)
 Povidon-Iod, [1655](#)
 Povidonum 25, solubile, *siehe* Povidon 25,
 löslich, [1649](#)
 Povidonum iodinatum, *siehe* Povidon-Iod,
 [1655](#)
 Prasteron, [1661](#)
 Prasteronum, *siehe* Prasteron, [1661](#)
 Prednicarbat, mikronisiert, [1667](#)
 Prednicarbatum micronisatum, *siehe*
 Prednicarbat, mikronisiert, [1667](#)
 Prednisolinum aceticum, *siehe*
 Prednisolonacetat, [1695](#)
 Prednisolon Hydrogensuccinat, [1677](#)
 Prednisolon, mikronisiert, [1683](#)
 Prednisolonacetat, [1695](#)
 Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium,
 [1707](#)
 Prednisoloni acetat, *siehe* Prednisolonacetat,
 [1695](#)
 Prednisoloni hydrogenosuccinas, *siehe*
 Prednisolon Hydrogensuccinat, [1677](#)
 Prednisoloni natrii phosphas, *siehe*
 Prednisolondihydrogenphosphat-
 Dinatrium,

- 1707
- Prednisolonum micronisatum, *siehe*
Prednisolon, mikronisiert, 1683
- Prednisolonum natrii phosphoricum, *siehe*
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium,
1707
- Prednison, 1713
- Prednisonum, *siehe* Prednison, 1713
- Pregnenolon, 1719
- Pregnenolonum, *siehe* Pregnenolon, 1719
- Prilocainhydrochlorid, 1725
- Prilocaini hydrochloridum, *siehe*
Prilocainhydrochlorid, 1725
- Prilocainum hydrochloricum, *siehe*
Prilocainhydrochlorid, 1725
- Procainhydrochlorid, 1731
- Procaini hydrochloridum, *siehe*
Procainhydrochlorid, 1731
- Procainum hydrochloricum, *siehe*
Procainhydrochlorid, 1731
- Progesteron, mikronisiert, 1737
- Progesteronum micronisatum, *siehe*
Progesteron, mikronisiert, 1737
- Prolin, *siehe* L-Prolin, 1135
- Prolinum, *siehe* L-Prolin, 1135
- Promethazinhydrochlorid, 1751
- Promethazini hydrochloridum, *siehe*
Promethazinhydrochlorid, 1751
- Promethazinum hydrochloricum, *siehe*
Promethazinhydrochlorid, 1751
- Propranololhydrochlorid, 1757
- Propranololi hydrochloridum, *siehe*
Propranololhydrochlorid, 1757
- Propranololum hydrochloricum, *siehe*
Propranololhydrochlorid, 1757
- Propyl-4-hydroxybenzoat, 1765
- Propylis parahydroxybenzoas, *siehe*
Propyl-4-hydroxybenzoat, 1765
- Propylum parahydroxybenzoicum, *siehe*
Propyl-4-hydroxybenzoat, 1765
- Propyphenazon, 1771
- Propyphenazonum, *siehe* Propyphenazon,
1771
- Pyridoxal-5-phosphat, 1777
- Pyridoxali phosphas, *siehe*
Pyridoxal-5-phosphat, 1777
- Pyridoxalphosphat, *siehe*
Pyridoxal-5-phosphat, 1777
- Pyridoxin HCl, *siehe* Pyridoxinhydrochlorid,
1783
- Pyridoxinhydrochlorid, 1783
- Pyridoxini hydrochloridum, *siehe*
Pyridoxinhydrochlorid, 1783
- Pyriodoxini hydrochloridum, *siehe*
Pyridoxinhydrochlorid, 1783
- Rübenzucker, *siehe* Saccharose, 1819
- Reisstärke, *siehe* Stärke, 1895
- Resorcin, 1789
- Resorcinolum, *siehe* Resorcin, 1789
- Resorcinum, *siehe* Resorcin, 1789
- Ribavirin, 1795
- Ribavirinum, *siehe* Ribavirin, 1795
- Riboflavin, 1799
- Riboflavini natrii phosphas, *siehe*
Riboflavinphosphat-Natrium, 1805
- Riboflavinphosphat-Natrium, 1805
- Riboflavinum, *siehe* Riboflavin, 1799
- Rofetan® NS, *siehe* Nichtionische
emulgierende Alkohole, 1485
- Rohrzucker, *siehe* Saccharose, 1819
- Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat, 1809
- Ropivacaini hydrochloridum monohydricum,
siehe Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat,
1809
- Saccharin-Natrium, 1813
- Saccharinum natricum, *siehe*
Saccharin-Natrium, 1813
- Saccharinum solubile, *siehe*
Saccharin-Natrium, 1813
- Saccharose, 1819
- Saccharum, *siehe* Saccharose, 1819
- Saccharum lactis, *siehe* Lactose-Monohydrat,
1069
- Salicylsäure, 1831
- Scopolaminhydrobromid, 1845
- Scopolamini hydrobromidum, *siehe*
Scopolaminhydrobromid, 1845
- Selenhefe, 1851
- Serin, 1857
- Serinum, *siehe* Serin, 1857
- Sildenafilcitrat, 1861
- Sildenafil citras, *siehe* Sildenafilcitrat, 1861
- Softisan® 601, *siehe* Monostearate, 1365
- Sojalecithin (Instantform), 1867
- Solani amyllum, *siehe* Stärke, 1895
- Sorbinsäure, 1873
- Sorbit, *siehe* Sorbitol, 1879
- Sorbitani stearas, *siehe* Monostearate, 1365
- Sorbitanmonostearat, *siehe* Monostearate,
1365
- Sorbitanum monostearinicum, *siehe*
Monostearate, 1365
- Sorbitol, 1879
- Sorbitolum, *siehe* Sorbitol, 1879
- Sorbitum, *siehe* Sorbitol, 1879
- Span® 60, *siehe* Monostearate, 1365
- Spironolacton, 1887
- Spironolactonum, *siehe* Spironolacton, 1887
- Stärke, 1895
- Stearinsäure, *siehe* Stearinsäure 50, 1903

- Stearinsäure 50, [1903](#)
Sulfacetamid, [1909](#)
Sulfacetamidum, *siehe* Sulfacetamid, [1909](#)
Sulfadiazin, [1915](#)
Sulfadiazinum, *siehe* Sulfadiazin, [1915](#)
Sulfanilacetamid, *siehe* Sulfacetamid, [1909](#)
Sulfapyrimidin, *siehe* Sulfadiazin, [1915](#)
Sulfogaiacol-Hydrat, [1919](#)
Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe*
 Sulfogaiacol-Hydrat, [1919](#)
SyrSpend® SF Alka, *siehe* Stärke, [1895](#)
SyrSpend® SF pH4, *siehe* Stärke, [1895](#)
- Tannin, [1923](#)
Tanninum, *siehe* Tannin, [1923](#)
Taurin, [1931](#)
Taurinum, *siehe* Taurin, [1931](#)
Tegin®, *siehe* Monostearate, [1365](#)
Testosteron, [1935](#)
Testosteroni propionas, *siehe*
 Testosteronpropionat, [1943](#)
Testosteronpropionat, [1943](#)
Testosteronum, *siehe* Testosteron, [1935](#)
Testosteronum propionicum, *siehe*
 Testosteronpropionat, [1943](#)
Tetracain, *siehe* Tetracain Base, [1953](#)
Tetracain Base, [1953](#)
Tetracainhydrochlorid, [1959](#)
Tetracaini hydrochloridum, *siehe*
 Tetracainhydrochlorid, [1959](#)
Tetracainum, *siehe* Tetracain Base, [1953](#)
Tetracainum hydrochloricum, *siehe*
 Tetracainhydrochlorid, [1959](#)
Tetracyclinhydrochlorid, [1969](#)
Tetracyclini hydrochloridum, *siehe*
 Tetracyclinhydrochlorid, [1969](#)
Tetracyclinum hydrochloricum, *siehe*
 Tetracyclinhydrochlorid, [1969](#)
Thalidomid, [1977](#)
Thalidomidum, *siehe* Thalidomid, [1977](#)
Theophyllin, [1981](#)
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, [1987](#)
Theophyllinum, *siehe* Theophyllin, [1981](#)
Theophyllinum aethylendiaminum hydricum,
 siehe
 Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat,
 [1987](#)
Theophyllinum et ethylendiaminum
 hydricum, *siehe*
 Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat,
 [1987](#)
Thiaminchloridhydrochlorid, [1993](#)
Thiamini hydrochloridum, *siehe*
 Thiaminchloridhydrochlorid, [1993](#)
Threonin, *siehe* L-Threonin, [1141](#)
Threoninum, *siehe* L-Threonin, [1141](#)
Thymol, [1999](#)
Thymolum, *siehe* Thymol, [1999](#)
Tobramycini sulfas, *siehe* Tobramycinsulfat,
 [2005](#)
Tobramycinsulfat, [2005](#)
Tobramycinum sulfuricum, *siehe*
 Tobramycinsulfat, [2005](#)
Tosylchloramid-Natrium, [2011](#)
Tosylchloramidum natricum, *siehe*
 Tosylchloramid-Natrium, [2011](#)
Tranexamsäure, [2017](#)
Tretinoin, [2023](#)
Tretinoinum, *siehe* Tretinoin, [2023](#)
Triamcinolon, *siehe* Triamcinolon,
 mikronisiert, [2033](#)
Triamcinolon, mikronisiert, [2033](#)
Triamcinolonacetomid, [2039](#)
Triamcinoloni acetomidum, *siehe*
 Triamcinolonacetomid, [2039](#)
Triamcinolonum acetomidum, *siehe*
 Triamcinolonacetomid, [2039](#)
Triamcinolonum micronisatum, *siehe*
 Triamcinolon, mikronisiert, [2033](#)
Triclosan, [2057](#)
Triclosanum, *siehe* Triclosan, [2057](#)
Trimethylglycin Monohydrat, *siehe*
 Betain-Monohydrat, [167](#)
Trinatriumcitrat-Dihydrat, *siehe*
 Natriumcitrat, [1423](#)
Tritici amyllum, *siehe* Stärke, [1895](#)
Trometamol, [2075](#)
Trometamolum, *siehe* Trometamol, [2075](#)
Tropicamid, [2083](#)
Tropicamidum, *siehe* Tropicamid, [2083](#)
Tryptophan, *siehe* L-Tryptophan, [1145](#)
Tryptophanum, *siehe* L-Tryptophan, [1145](#)
Tylose® H 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen
 (300 / 5000 / 9000 mPa · s), [959](#)
Tyrosin, [2089](#)
Tyrosinum, *siehe* Tyrosin, [2089](#)
Tyrothricin, [2093](#)
Tyrothricinum, *siehe* Tyrothricin, [2093](#)
- Ubidecarenon, [2099](#)
Ubidecarenonum, *siehe* Ubidecarenon, [2099](#)
Urea pura, *siehe* Harnstoff, [883](#)
Ureum, *siehe* Harnstoff, [883](#)
Uridin, [2105](#)
Uridinum, *siehe* Uridin, [2105](#)
- Valin, [2111](#)
Valinum, *siehe* Valin, [2111](#)
Vancomycinhydrochlorid, [2117](#)
Vancomycini hydrochloridum, *siehe*
 Vancomycinhydrochlorid, [2117](#)
Vanillin, [2123](#)
Vanillinum, *siehe* Vanillin, [2123](#)
Vioform®, *siehe* Clioquinol, [489](#)

- Vitamin B12, *siehe* Cyanocobalamin / Ethinylestradiol, [555](#)
- Vitamin B2, *siehe* Riboflavin, [1799](#)
- Vitamin B5, *siehe* Calciumpantothenat, [283](#)
- Vitamin C, *siehe* Ascorbinsäure, [123](#)
- Vitamin-A-Säure, *siehe* Tretinoin, [2023](#)
- Vitamin-E-acetat-Trockenkonzentrat, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat, [75](#)
- Wachs, gebleicht, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Wachs, gelb, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Wachse / Fette, [2129](#)
- Wasserfreie Citronensäure, *siehe* Citronensäure, [447](#)
- Wasserfreie Zitronensäure, *siehe* Citronensäure, [447](#)
- Weinsäure, [2149](#)
- Weizenstärke, *siehe* Stärke, [1895](#)
- Witepsol® W25, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Witepsol® W35, *siehe* Wachse / Fette, [2129](#)
- Wollwachsalkohole, [2157](#)
- Wollwachsalkohole (pestizidarm), *siehe* Wollwachsalkohole, [2157](#)
- Xanthotoxin, *siehe* Methoxsalen, [1265](#)
- Xylit, *siehe* Xylitol, [2163](#)
- Xylitol, [2163](#)
- Xylitolum, *siehe* Xylitol, [2163](#)
- Xylometazolinhydrochlorid, [2169](#)
- Xylometazolini hydrochloridum, *siehe* Xylometazolinhydrochlorid, [2169](#)
- Xylometazolinum hydrochloricum, *siehe* Xylometazolinhydrochlorid, [2169](#)
- Xylose, [2175](#)
- Xylosum, *siehe* Xylose, [2175](#)
- Zinci acetat dihydricus, *siehe* Zinkacetat-Dihydrat, [2181](#)
- Zinci gluconas, *siehe* Zinkgluconat, [2187](#)
- Zincum aceticum purum, *siehe* Zinkacetat-Dihydrat, [2181](#)
- Zincum gluconicum, *siehe* Zinkgluconat, [2187](#)
- Zinkacetat-Dihydrat, [2181](#)
- Zinkgluconat, [2187](#)
- Zucker, *siehe* Saccharose, [1819](#)